

**ÜBER DIE KREISLAUF- UND
ATEMWIRKUNGEN DES IMIPRAMIN**

Reinhard Spanel

1973
1

DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

Aus dem Pharmakologisches Institut der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Manfred Kiese

Über die Kreislauf- und Atemwirkungen des Imipramin

Inaugural-Disertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
REINHARD SPANEL
aus Dillingen a.d. Donau

München 1973

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der

Universität München

Berichterstatter:	Professor Dr. med. W. Felix
Mitberichterstatter:	Professor Dr. med. M. Kiese
Dekan:	Professor Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 3.7.1973



Meiner Mutter gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554601_0070

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung	1
Material und Methoden	4
Ergebnisse	11
I. Wirkungen des Imipramin auf Blutdruck, Organdurchblutung, Pulsfrequenz und Atmung	
1. Venöse Infusionen	11
A) Dauerinfusion	11
B) Kurzdauernde intravenöse Infusionen von Imipramin (2 mg/kg)	14
2. Arterielle Infusionen	18
A) Aorta descendens	18
B) Arteria femoralis	18
C) Arteria vertebralis	18
II. Wirkungen des Imipramin auf die Reaktivität des Kreislaufs und der Atmung	
1. Nach intravenöser Imipramininfusion	20
A) Noradrenalin	20
a) i.v. (1,5 - 3,5 µg/kg)	20
b) i.a. (0,05 - 0,15 µg/kg)	25
B) Adrenalin	26
a) i.v. (1,5 - 3,5 µg/kg)	26
b) i.a. (0,05 - 0,15 µg/kg)	29
C) Histamin	30
a) i.v. (1,5 - 3,5 µg/kg)	30
b) i.a. (0,05 - 0,15 µg/kg)	31
D) Acetylcholin	32
a) i.v. (1,5 - 3,5 µg/kg)	32
b) i.a. (0,05 - 0,15 µg/kg)	35
2. Kreislaufbelastungen nach Imipramin- infusionen in die A. vertebralis	37
Carotissinusbelastungen (CSB)	39

Diskussion	40
I. Direkte Wirkungen von Imipramin	40
II. Veränderungen der Reaktivität unter Imipramin	43
Noradrenalin	43
Adrenalin	45
Histamin	46
Acetylcholin	47
Zusammenfassung	50
Literaturverzeichnis	52

Ober die Kreislauf- und Atemwirkungen des Imipramin

Imipramin wird in tierexperimentellen Untersuchungen über die Wirkung tricyklischer Antidepression nach wie vor als Standardsubstanz verwendet (Domenjoz und Theobald, 1959; Bickel, 1968). Seine Noradrenalin-potenzierenden Eigenschaften an den peripheren adrenergen Synapsen des Sympathicus und der adrenolytische Effekt in hohen Dosen sind bekannt (Schaeppi, 1960; Hürlimann et al., 1964).

Schon bald nach der Einführung der Thymoleptika in die Therapie wurde vorgeschlagen, durch eine Untersuchung ihrer ausgeprägten vegetativen Nebenwirkungen - besonders der beim Menschen häufig zu beobachtenden Beeinflussung des Kreislaufes - den Wirkungsmechanismus im ZNS aufzuklären (Hippius, 1960; Pöldinger, 1964; Wagensommer, 1964). Selbach (1961) versuchte, die vegetative Dynamik der Psychopharmaka regeltheoretisch zu durchdringen. Er beschrieb einen "anticholinergen Differenzeffekt" des Imipramins auf das vegetative Nervensystem. Dieser Effekt könnte durch das Überwiegen parasympatholytischer oder ergotroper Impulse entstehen. Ausgehend von diesen Befunden führten Harrer und Mitarb. (1964) u.a. mit Noradrenalin verschiedene Kreislaufbelastungsteste bei Depressiven während einer Kurbehandlung mit Thymoleptika durch. Sie werteten die nur bei erfolgreicher antidepressiver Therapie gefundene Potenzierung des Noradrenalin-bedingten Blutdruckanstiegs als Ausdruck einer generellen sympathotonen Umstimmung des Vegetativums.

Bei tierexperimentellen Untersuchungen des Imipramin muß berücksichtigt werden, daß die gewonnenen Ergebnisse nicht ohne weiteres zur Erklärung der antidepressiven Wirkung dieser Substanz beim Menschen herangezogen werden dürfen. Beim Tier sind keine den menschlichen Depressionen äquivalente Zustände bekannt (Hürlimann et al., 1964; Pletscher, 1964). Das vegetative Nervensystem eines "normalen" Tieres reagiert auf Imipramin lediglich wie ein gesunder Mensch. Die psychische Komponente des Imipramin, eine Stimmungsaufhellung,

ist auf den depressiv Kranken beschränkt (Hollister, 1968). Der Kreis schloß sich erst wieder, als Reserpin aufgrund seiner in der Klinik bekannten Depression-induzierenden Wirkung zur Erzeugung von "Modelldepressionen" in den Tierversuch eingeführt wurde (Rüther et al., 1966; Matussek, 1966). Diese Versuche wiesen darauf hin, daß Imipramin nicht nur auf die adrenergen Synapsen der Peripherie, sondern auch auf die adrenergen Synapsen des ZNS einwirkt. Denn Imipramin antagonisierte durch Hemmung der Rückdiffusion der Monoamine aus dem synaptischen Spalt (Carlsson, 1965; Glowinski, 1970; Holtz, 1966 S. 404 ff) das Reserpin, welches im Gehirn der Versuchstiere die Monoaminspeicher der Nervenendigungen entleert und ihr "Wiederauffüllen" verhindert (Carlsson, 1965; Matussek, 1966; Holtz, 1966 S. 395 ff).

In der vorliegenden Arbeit wurden die stark ausgeprägten Kreislauffeffekte des Imipramin sowie auch seine Wirkungen auf die Atmung an Katzen untersucht. Es wurden zwei Untersuchungsserien durchgeführt:

1. Durch kurzdauernde Einzelinfusionen sowie Dauerinfusionen wurde die direkte Wirkung des Imipramin geprüft. Neben seinem Einfluß auf Blutdruck und Pulsfrequenz interessierte die Änderung der Blutströmung in Widerstandsgefäßen und kapazitativen Gefäßen verschiedener Organe sowie der Luftströmung in der Trachea und der Atemfrequenz. Um festzustellen, ob Imipramin diese Wirkungen zentral auslöst, wurde es bei einigen Tieren in die Arteria vertebralis infundiert, die auch bei der Katze den gesamten Hirnstamm versorgt (Crouch, 1969).
2. Durch verschiedene physiologische Reflexe und kurzwirkende Pharmaka wurde die Reaktivität untersucht. Ein Pharmakon kann z.B. auf den Kreislauf nicht nur dadurch einwirken, daß es Kreislaufgrößen ändert, sondern, daß es seine Fähigkeit, auf Belastungen zu reagieren, beeinflusst. Intraarterielle Applikationen der Testpharmaka in verschiedene Gefäßgebiete

können dann ergeben, an welchem Ort die Kreislaufreaktivität geändert wird. Aus diesem Grunde injizierten wir vor und nach Imipramin intravenös wie intraarteriell Noradrenalin, Adrenalin, Histamin und Acetylcholin und lösten bei einigen Tieren den Carotissinusreflex aus.

Außer der Überprüfung direkter Imipraminwirkungen war es also Ziel dieser Untersuchungen, vor allem festzustellen, auf welche Weise Imipramin bestimmte vegetativ nervöse Reflexe beeinflusst:

- a. Den Carotissinusreflex, der durch direkte Druckbelastung des Carotissinus oder durch Blutdruckerhöhung nach intravenöser Noradrenalininjektion ausgelöst werden kann (Reflexbradykardie).
- b. Eine nerval vermittelte Atemdepression, die ebenfalls durch Blutdruckerhöhung erzeugt werden kann.
- c. Schließlich neurogen ausgelöste Gefäßreaktionen, die zu Beginn jeder Infusion mit Noradrenalin, Adrenalin, Histamin oder Acetylcholin auftreten (Vgl.a.Dörner, 1956; Felix und Mattes, 1966; Mattes und Felix, 1968).

Da diese Reflexe z.T. über den Hirnstamm ablaufen, würde ihre Beeinflussung durch Imipramin Rückschlüsse auf dessen Angriffspunkte im ZNS zulassen.

Material und Methoden

Die Versuche wurden an Katzen beiderlei Geschlechts, 1,5 - 4,0 kg schwer, in flacher Chloralose-Narkose durchgeführt. 1-2 Stunden vor Versuchsbeginn erhielten die Tiere mittels Magensonde 30 - 35 mg Chloralose/kg Körpergewicht. Bestrahlung mit einer Infrarot-Lampe schützten die narkotisierten Katzen während des Versuchs vor Auskühlung. 0,2 ml Liquemin^R /kg, in Intervallen von 2 Stunden gegeben, verhinderte eine Gerinnselbildung in den Gefäßumwegstrecken.

Die Blutströmungen, der Blutdruck und die Pulsfrequenz wurden blutig gemessen. Der Blutdruck wurde nach Schroeder (1949) entweder in der A.femoralis und/oder in der A.carotis bestimmt. Zur Messung der Pulsfrequenz wurden die Pulsationen des arteriellen Drucks auf die Membran eines Druckdifferenzmanometers bzw. auf einen dort reflektierten Lichtstrahl übertragen. Dieser pendelnde Lichtstrahl schloß rhythmisch mittels Lichtschalter den Stromkreis einer Heizspule. Die den Pulsationen analoge Erwärmung eines Thermistors durch diese Heizspule ermöglichte aber die kontinuierlich-analoge Registrierung der Pulsfrequenz anstelle von Digitalmessungen (Felix, 1964).

Die Blutströmungen wurden mit Thermistoren registriert (Felix, 1962). Das Blut wurde dabei durch einen PVC-Schlauch (mit seitlichen Ansätzen) aus den Gefäßen an der Thermistorspitze vorbei in eine kleine gläserne Meßkammer geleitet und von dort in das entsprechende Blutgefäß zurückgeführt. Seitliche Ansätze des zuführenden Schlauches dienten - nur bei Widerstandsgefäßen - der Blutdruck- und Pulsfrequenzmessung, während zur Eichung und zur Infusion die Stutzen des abführenden Schlauches verwendet wurden. Das Schlauch- und Kammer-system der Meßstrecke wurde vor dem Einbinden mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllt. Die gesamte extrakorporale Strecke faßte maximal 2 ml Blut pro Gefäß.

Blutströmungen wurden gemessen in der: Arteria femoralis, A.femoralis profunda, A. mesenterica superior, A. carotis und A. vertebralis, sowie in der V. femoralis und V. saphena parva (bei einem Tier gewöhnlich drei Strömungen). Die Gefäßpräparation erfolgte im

einzelnen: Zur Schonung des Carotissinus und des Glomus caroticum wurde in die Carotis 2-3 cm unterhalb der Carotidgabel eingegangen. Um den Nervus vagus nicht zu verletzen, wurde die Bindegewebshülle um die A. carotis in Längsrichtung scharf eingeschlitzt und nach dorsal abgeschoben bis ein ausreichend langes Stück der Arteria carotis (ca. 1 cm) frei lag. Die A. mesenterica superior wurde kurz nach ihrem Abgang aus dem Truncus coeliacus aufgesucht und ähnlich wie bei der A. carotis durch Längsinzision und Abschieben der Bindegewebshüllen eine Verletzung des umgebenden Nervenplexus vermieden. Die A. femoralis wurde distal vom Abgang der A. femoralis profunda präpariert und feinere Gefäße unterbunden. Zur Messung der Blutströmung in der A. femoralis profunda mußte die Gabelung der A. iliaca externa in A. femoralis und A. femoralis profunda mit einer Aufzweigung aus PVC-Schläuchen ersetzt werden. Die Meßkammer lag dabei in dem zur A. femoralis profunda abführenden Schenkel der Verzweigung.

Um die A. vertebralis ohne deren Äste zur Halsmuskulatur zu erfassen, wurde sie kurz vor ihrem Eintritt in den Schädel freigelegt. Hierzu wurde der laterale Fortsatz des Atlas aufgesucht und - nach einem 5 cm langen paravertebralen Hautschnitt - die seitliche Halsmuskulatur durchtrennt und bündelweise abgebunden. Die tiefen Muskelschichten zwischen Atlas und Epistropheus wurden unter der Präparierlupe entfernt und anschließend die A. vertebralis vorsichtig freigelegt. Dabei durften die dünnwandigen Venen, welche die A. vertebralis geflechtartig umgeben, nicht verletzt werden, da es bei ihrer Läsion zumeist zu kaum stillbaren Blutungen kam. Nach Abtragen des lateralen Atlasfortsatzes lag die A. vertebralis auf etwa 6 mm frei. Diese Strecke reichte lediglich aus, den sehr dünn ausgezogenen blutabführenden Schlauch der Meßstrecke einzuführen. Die Blutzufuhr erfolgte durch eine Abzweigung aus einer A. carotis zur A. vertebralis. Während des Versuchs wurden die Strömungswerte (ml/Min.) mehrfach bestimmt. Eine Pumpe

aspirierte aus einem Gefäß über den Eichansatz mit konstanter Geschwindigkeit verschiedene bekannte Blutvolumina/Zeiteinheit. Der abführende Schenkel der Meßstrecke war dabei abgeklemmt. Nach erfolgter Eichung wurde das Blut dem Tier wieder reinfundiert (Felix, 1960). Auch die Luftströmung in der Trachea wurde mit Hilfe eines Thermistors gemessen. Die durch eine eingebundene Trachealkanüle kanalisierte Einatemungsluft kühlte seine Spitze rhythmisch ab. Die Mittelwerte der Ausschläge entsprachen der Luftströmung/Zeiteinheit. Die Atemfrequenz wurde ausgezählt. Alle Werte wurden fotografisch mit Hilfe von Spiegelgalvanometern registriert.

Die Infusionen erfolgten intravenös und intraarteriell über die Seitenstutzen in die abführenden Schenkel der Meßstrecken und intraaortal über einen durch die A. femoralis eingeführten Katheter. Die genaue Lage der Katheterspitze wurde nach Versuchsende durch Sektion festgestellt. Der Carotissinusreflex (Carotissinusbelastung) wurde ausgelöst, indem zunächst durch einen distalen Seitenstutzen ca. 10 ml Blut in eine Pipette eingelassen wurden. Nachdem der Blutstrom proximal abgeklemmt worden war, konnte durch Reinfusion dieser Blutmenge unter vorgegebenen Drucken (180, 200 und 220 mm Hg) eine Carotissinusbelastung für 10 - 15 Sek. erzielt werden (Felix, 1958).

Vor Beginn der eigentlichen Messungen - etwa 30 Minuten nach der operativen Präparation der Gefäße - wurden die Ausgangs- bzw. Ruhewerte aufgezeichnet. Im Folgenden sind die verschiedenen Versuchsabläufe dargestellt.

1. Dauerinfusionen mit Imipramin.

Zuerst wurde mit konstanter Geschwindigkeit eine schwachkonzentrierte Imipraminlösung (0,0125 %) 15 - 60 Min. lang intravenös infundiert. Danach erhielten die Katzen eine mittlere Imipraminkonzentration (0,125 %) innerhalb weiterer 15 - 60 Min. und schließlich eine konzentrierte Imipraminlösung (1,25 %), die nach 45 oder mehr Minuten zur Kumulation subletaler Dosen führte (Abb. 1 A).

2. Bei einigen Katzen wurde der Kreislauf während der Imipramindauerinfusion zusätzlich mit kurzwirkenden Pharmaka belastet (Abb. 1 B).

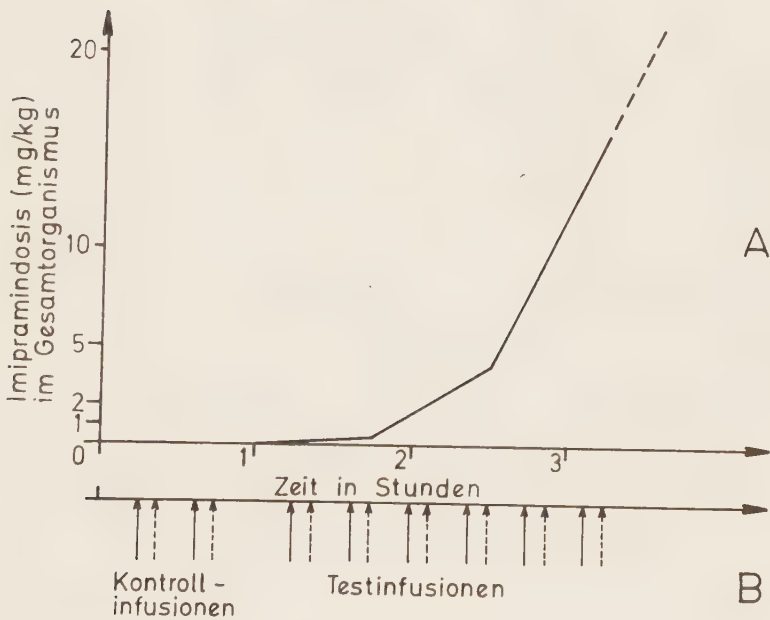


Abb. 1:

Schematische Darstellung eines Versuchsablaufs während einer Dauerinfusion. A: Kontinuierliche Zunahme der Imipramindosis über die Zeit. B: Prüfung der Reaktivität durch kurzdauernde intravenöse und intraarterielle Infusionen von Noradrenalin, Adrenalin, Histamin oder Acetylcholin.

3. Meistens wurden jedoch nur wiederholte intravenöse Imipraminkurzinfusionen durchgeführt und die Testpharmaka vorher und nachher gegeben (Abb. 2). Bei wiederholter Gabe kumulierte das Imipramin ähnlich wie bei einer Dauerinfusion. Seine Elimination wurde während der 3-4 stündigen Versuchsdauer vernachlässigt (Vgl.: Wilbrandt, 1964; Bickel, 1968).

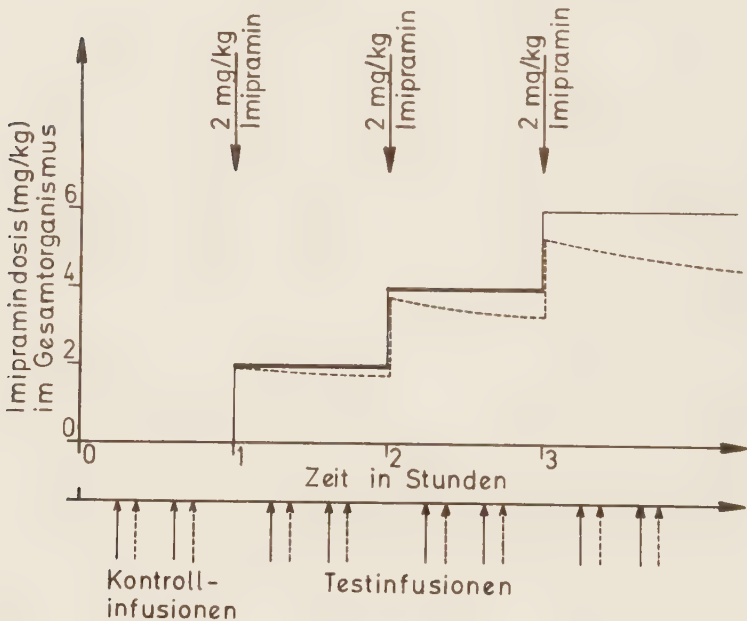


Abb. 2:

Schematische Darstellung eines Versuchsablaufs zur Prüfung der Reaktivität nach wiederholten kurzdauernden intravenösen Imipramininfusionen. — Angenommene Imipraminkonzentration. --- Wahrscheinliche tatsächliche Imipraminkonzentration bei geschätzter, im weiteren jedoch vernachlässigter Halbwertszeit von 4 Stunden.

4. Bei Imipramininfusionen in die A. vertebralis wurde dasselbe Versuchsschema wie bei 3. verwendet. Speziell dabei wurde auch die Carotissinusbelastung vorgenommen (Abb. 3).

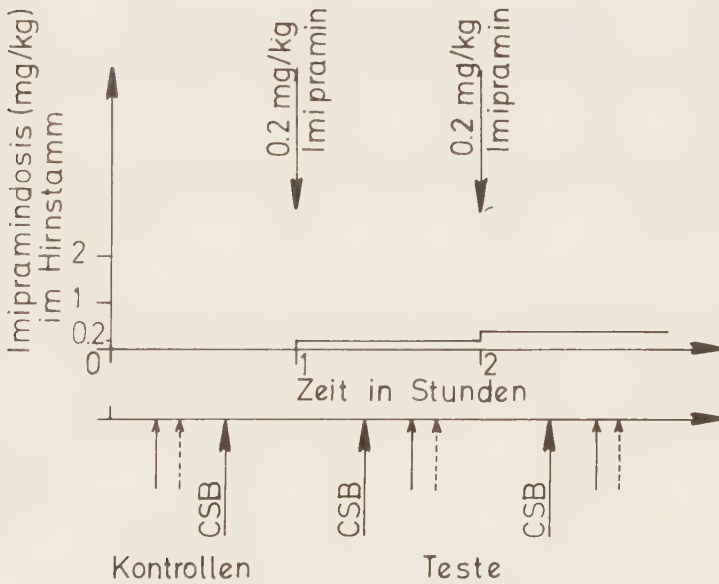


Abb. 3:

Schema des Versuchsablaufs bei Infusionen von Imipramin in die A. vertebralis. CSB = Carotissinusbelastung.

Folgende Dosen wurden appliziert:

Imipramin (Tofranil^R): Bei Dauerinfusionen bis zu 25 mg/kg innerhalb von 3-4 Stunden, bei intravenösen Kurzinfusionen 2 mg/kg bei einer Infusionsdauer von 45-90 Sek., bei einer Infusion in die Aorta 1 mg/kg innerhalb 45 -90 Sek. und bei Infusionen in die A. vertebralis oder die A. femoralis 0,2 mg/kg oder auch 0,4 mg/kg innerhalb von 45-90 Sek.

Noradrenalin (Arterenol^R), Adrenalin (Suprarenin^R), Histamin, Acetylcholin (Merck): Intravenös und intraaortal: 1,5 - 3,5 µg/kg..Intraarteriell: 0,05 - 0,15 µg/kg bei einer allgemeinen Infusionsdauer von einer Minute.

Alle Infusionen wurden mit konstanten Geschwindigkeiten mit motorgetriebener Spritze durchgeführt.

Ergebnisse

I. Wirkungen des Imipramin auf Blutdruck, Organdurchblutung, Pulsfrequenz und Atmung.

1. Venöse Infusionen

A) Dauerinfusionen:

(6 Tiere)

Trotz einschleichender Dosierung mit sehr geringen Imipraminmengen (80 $\mu\text{g/kg/Min.}$) reagierte der Kreislauf bereits in den ersten Minuten der Dauerinfusion. Die Widerstandsgefäße der Extremitäten dilatierten gering, und der Blutdruck fiel leicht ab. Die Pulsfrequenz änderte sich jedoch bei dieser Dosis kaum. In Abb. 4 u. 5 ist diese nur Minuten dauernde Anfangsreaktion verzerrt dargestellt, weil die Änderungen der gemessenen Parameter nicht gegen die Zeit, sondern gegen den Logarithmus der Dosis aufgetragen sind. Unter mittleren Imipramindosen stieg sowohl der Blutdruck (2 bis 3 mg/kg) als auch die Pulsfrequenz (3 bis 5 mg/kg) bei einigen Katzen gering an. Ein dauerhafter Einfluß von Imipramin, der erst bei Dosen über 3 bzw. 5 mg/kg sicher nachweisbar war, führte zu einer Abnahme von Blutdruck und Pulsfrequenz (Abb. 4 u. 5). Dem gegenüber blieb die Blutströmung in den Widerstandsgefäßen und in den kapazitativen Gefäßen der Extremität auch unter hohen Dosen Imipramin trotz vermindertem arteriellen Druckes weitgehend unverändert. Die Durchblutung des Kopfes wurde allerdings vermindert. Außerdem fiel der Gefäßwiderstand in beiden Gefäßgebieten - sowohl im Kopf als auch in der Extremität - nach höheren und hohen Imipramindosen ab.

In den ersten Minuten der Dauerinfusion konnte neben den flüchtigen Kreislaufwirkungen auch eine geringe Zunahme der Atemfrequenz und der Luftströmung beobachtet werden. Imipramin beeinträchtigte jedoch im weiteren Verlauf der Dauerinfusion - unabhängig vom Kreislauf - die Atmung schon in relativ niedrigen Dosen. 1 mg/kg verminderten

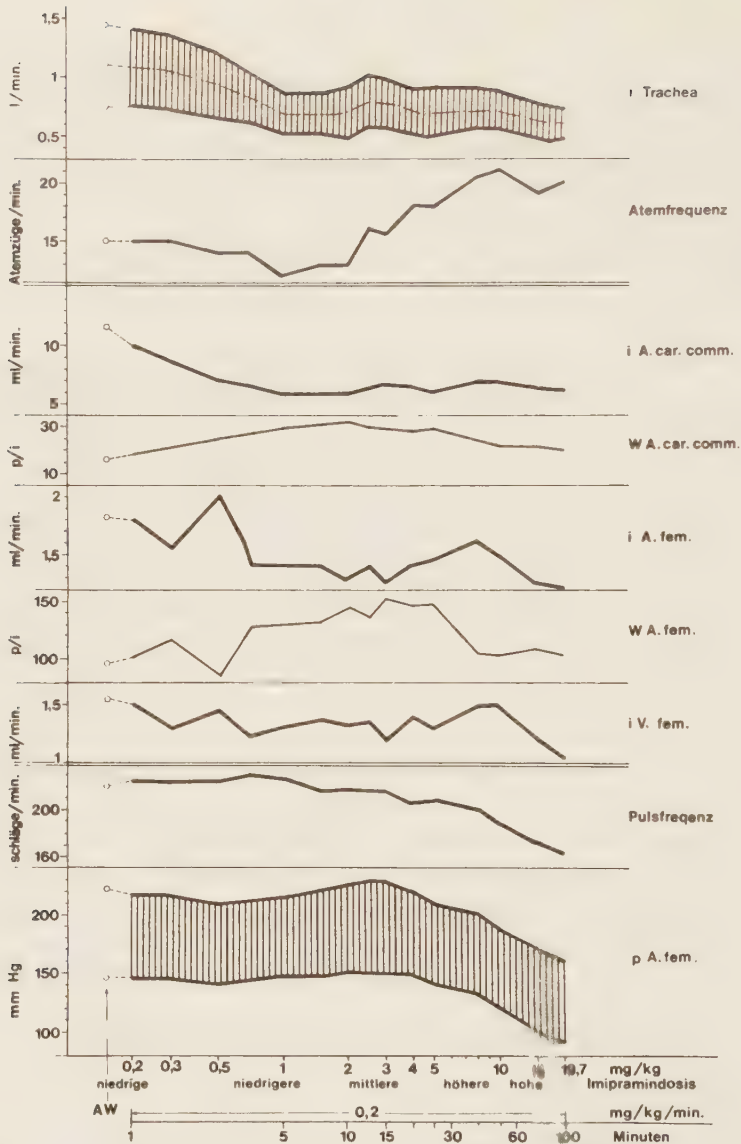


Abb. 4: Intravenöse Dauerinfusion von Imipramin. Katze A: 1,9 kg schwer, ♂. Halbschematische Darstellung. Durch das Auftragen über dem Logarithmus der Dosis sind die zeitlichen Abläufe verzerrt. p = Blutdruck; i = Stromstärke (Strömung); W = Gefäßwiderstand. Die Begriffe: niedrige, niedrigere, mittlere, höhere, hohe Imipramindosen sind hinzugesetzt, um die im Text damit angesprochenen Dosenbereiche zu verdeutlichen.

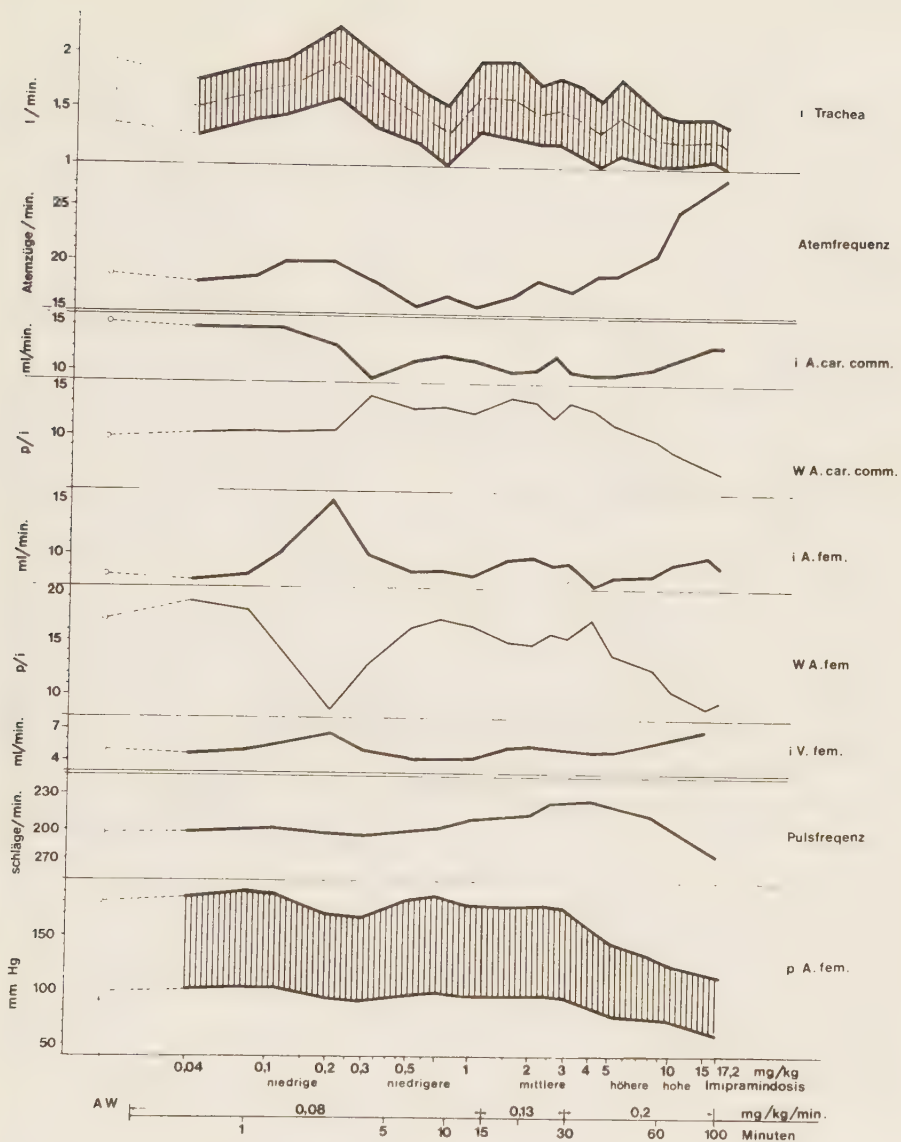


Abb. 5: Intravenöse Dauerinfusion von Imipramin. Katze B: 2,9 kg schwer, q. Trotz schwächerer anfänglicher Dosierung als bei Katze A tritt ebenso eine deutliche akute Reaktion besonders der Gefäße auf. Auffällig ist weiterhin - im Gegensatz zu Katze A, bei der nach mittleren Imipramindosen lediglich der Blutdruck gering anstieg - eine stärkere Zunahme der Pulsfrequenz in diesem Dosenbereich. Dadurch kommt es z.B. nach 4 mg Imipramin/kg - bezogen auf die Ausgangswerte - zu einer Tachykardie bei gleichzeitiger Hypotonie. Beachte außerdem bei beiden Tieren die absolute oder relative Abnahme der Gefäßwiderstände in Dosen über 4 mg Imipramin/kg.

die Luftströmung und die Atemfrequenz bereits weitgehend; letztere nahm z.B. von durchschnittlich 15 auf 10 bis 12 Atemzüge/min. ab, d.h. im Mittel um 20 bis 30 %. Höhere Imipramindosen (über 2-3 mg/kg) ließen aber die Atemfrequenz bis zur Tachypnoe wieder ansteigen, während die Luftströmung erniedrigt blieb.

B) Kurzdauernde intravenöse Infusionen von Imipramin (2 mg/kg) (15 Tiere).

Bei allen Tieren erreichte der Blutdruck innerhalb von 20 bis 30 Sek. nach Infusionsanfang ein Minimum. Anschließend stieg er meistens "überschießend", d.h. überschritt vorübergehend den Ausgangswert, wieder an. Schließlich hatte er sich zehn Minuten nach Infusionsende auf einen neuen Ruhewert eingestellt. Dieser Endwert nach einer einmaligen Imipramingabe lag ebensooft über wie unter dem Ausgangswert oder war gleich geblieben (Abb. 6 und 7). Während der Blutdruck akut immer abfiel, verhielt sich die Pulsfrequenz unterschiedlich. Bei drei Katzen stieg sie, bei sieben sank sie. Bei den anderen fünf Katzen sank sie erst nach einem kurzen initialen Anstieg ab. Nach Infusionsende stellte sich die Pulsfrequenz bei 10 Katzen auf einen höheren Ruhewert ein, bei den übrigen auf den Ausgangswert oder etwas darunter.

Meist änderten sich Blutdruck und Pulsfrequenz nach einer Einzelgabe von 2 mg Imipramin/kg gleichsinnig. Bei allen Tieren (6), bei denen Imipramin den Blutdruck nach Infusionsende erhöhte, wurde auch die Pulsfrequenz beschleunigt; stellte sich der Blutdruck auf den alten oder einen niedrigeren Ruhewert ein, verhielt sich auch die Frequenz entsprechend. Nur bei fünf Katzen waren die Pulsfrequenzwerte erhöht bei erniedrigtem Blutdruck.

Die Blutströmung in den Widerstandsgefäßen der Extremität sank zunächst gering (10 Katzen) (Abb. 6) oder blieb trotz einsetzendem Blutdruckabfall unverändert (5 Katzen) (Abb. 7). Anschließend stieg sie bei allen Tieren und erreichte zum Infusionsende ihr Maximum. Danach näherte sie sich häufig in Form einer gedämpften Schwingung - innerhalb von 2 bis 3 Min. wieder dem Ausgangswert.

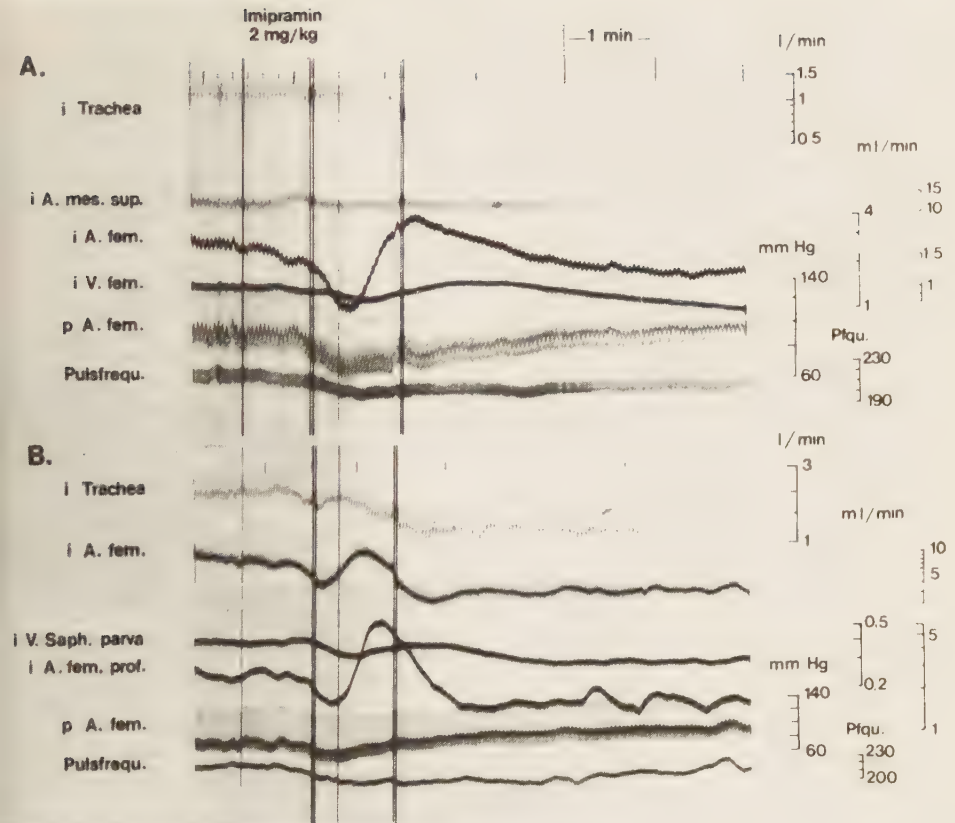


Abb. 6.: Intravenöse Infusion von jeweils 2 mg Imipramin/kg bei zwei Katzen. Katze A: 1,8 kg schwer, ♀; Katze B: 1,9 kg schwer, ♀; 1. Markierung (Einzellinie): Infusionsbeginn. 2. Markierung (Doppellinie): Ende der Imipramininfusion. Eine noch folgende Infusion mit physiologischer NaCl-Lösung (3. und 4. Markierung) spülte lediglich die Infusionshäne frei und gewährleistete somit die sofortige Wirksamkeit der gesamten applizierten Imipraminmenge. Erläuterungen s. Text.

Die Widerstandsgefäße des Kopfes reagierten qualitativ gleichartig wie die der Extremität. Die Strömungsänderungen waren aber prozentual kleiner und ihre Spitzenwerte wurden etwa 5

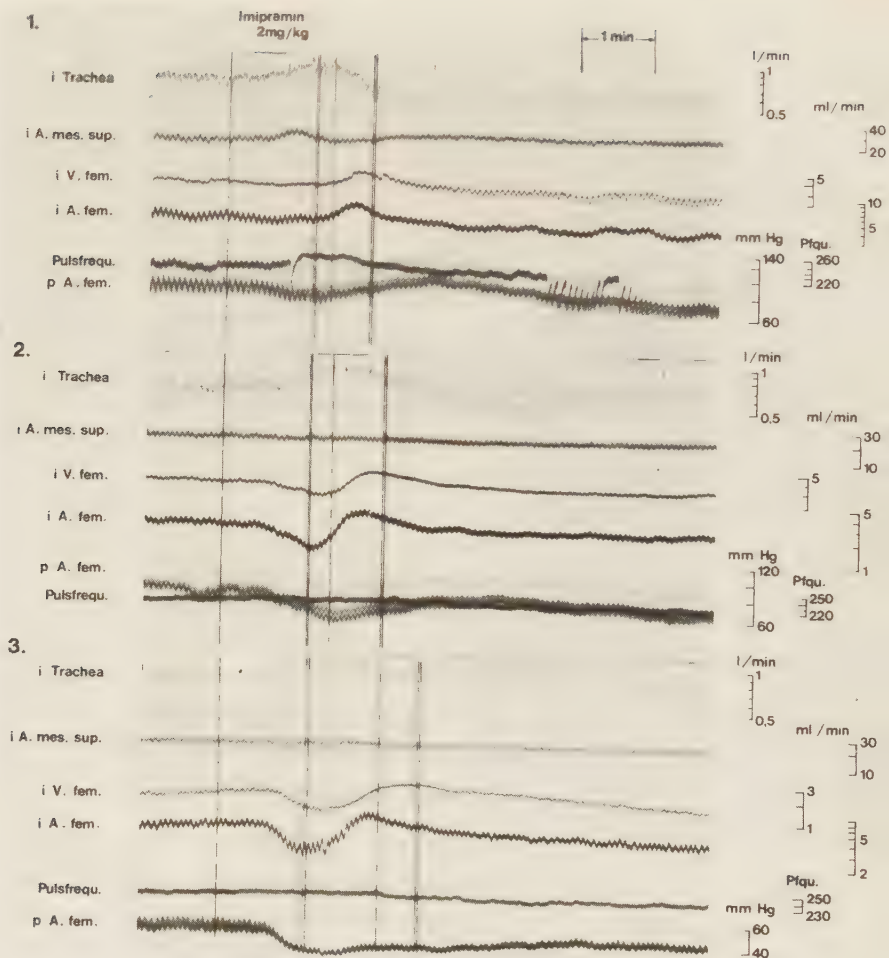


Abb. 7: Wiederholte intravenöse Infusionen von 2 mg/kg Imipramin bei einer 2,9 kg schweren Katze, ♂. Erläuterungen s. Text.

bis 10 Sek. früher erreicht. Der Reaktionsablauf der Widerstandsgefäße des Darmes war häufig in der Weise gegenüber dem der Widerstandsgefäße der Extremität "verschoben", daß sich die Darmdurchblutung gegensinnig zur Blutströmung in den Extremitätengefäßen änderte (Abb. 6 A und 7). Zusätzlich konnte in den Widerstandsgefäßen des Darms nach Infusionsende während des z.T. überschie-

Benden Blutdruckanstiegs eine 2 bis 3 Min. dauernde Mehrdurchblutung beobachtet werden. Die Haut- (*V. saphena parva*) und die Muskeldurchblutung (*A. femoralis profunda*) änderten sich auch zeitlich analog dem Gesamtblutstrom der Extremität (*A. femoralis*).

Die Imipraminkurzinfusion löste bei allen Katzen eine Atemdepression aus, häufig nach einer - vermutlich blutdruckabhängigen - initialen Zunahme der Luftströmung (Abb. 7). Nach Infusionsende konnten sechs Katzen die starke atemdepressorische Wirkung des Imipramins innerhalb weniger Minuten kompensieren. Fünf erreichten den Ausgangswert der Luftströmung und der Atemfrequenz innerhalb von 30 Min. Bei vier Katzen blieb die Atemdepression bestehen. Der Unterschied zur Dauerinfusion, bei der bei ständig anflutendem Imipramin keine der Katzen trotz Tachypnoe die Atemdepression kompensieren konnte, war augenfällig. Die Tendenz zur Tachypnoe zeigte sich aber auch schon nach dieser einmaligen Imipramingabe. Bei einem Drittel der Katzen war die Atemfrequenz nach Infusionsende relativ beschleunigt.

Die Wirkungen ein- oder mehrmals wiederholter Imipraminkurzinfusionen (6 Katzen) unterschieden sich von einer ersten Infusion (Abb. 7):

- a. Der Blutdruck fiel noch stärker ab und nach Infusionsende nahm er verzögert und selten überschießend zu. 10 Minuten nach Infusionsende stellte er sich bei allen Tieren auf einen unter dem ursprünglichen Ausgangswert gelegenen neuen Ruhewert ein.
- b. Auch die Pulsfrequenz fiel deutlicher ab. Der bei einer Erstinfusion von Imipramin noch häufiger zu beobachtende Pulsfrequenzanstieg fehlte oder war abgeschwächt. Im Gegensatz zum Blutdruck stellte sich aber die Pulsfrequenz nach Infusionsende bei der Mehrzahl der Tiere auf einen erhöhten Wert ein.
- c. Die Widerstandsgefäße der Extremität und des Darms dilatierten kaum noch. Dafür war die initiale Abnahme besonders der Extremitätendurchblutung (*A. und V. femoralis*, *A. femoralis profunda*, *V. saphena parva*) verstärkt.
- d. Die Atmung wurde während der Infusion noch stärker unterdrückt. Nach Infusionsende reagierten nun alle Tiere mit einer Tachypnoe. Die Luftströmung blieb dagegen bei fast allen Katzen

vermindert. Nur wenige erreichten - aber erst nach 30 Minuten - den Ausgangswert

2. Arterielle Infusionen

A) Aorta descendens

Kreislauf und Atmung reagierten ähnlich wie bei einer intravenösen Applikation. Allerdings setzte die Reaktion sofort oder 5 Sek. nach Infusionsbeginn ein. Bei intravenöser Infusion betrug die Latenzzeit bis zum Reaktionsbeginn 15 - 30 Sek.

B) Arteria femoralis

Imipramin dilatierte die Widerstandsgefäße während der ganzen Infusionsdauer. Die Wirkung klang nach Infusionsende innerhalb von 30 - 60 Sek. - bis auf eine mäßige minutendauernde Mehrdurchblutung - rasch ab.

C) Arteria vertebralis

Imipramininjektionen in die A. vertebralis dilatierten die Widerstandsgefäße des Gehirns in gleicher Weise wie das der Extremitäten nur für die Dauer der Infusion. Der Kreislauf insgesamt wurde jedoch während und nach der Infusion nur wenig beeinflusst; lediglich der Blutdruck und gewöhnlich auch die Pulsfrequenz sanken vorübergehend leicht ab.

Dagegen war bei allen Katzen eine starke atemdepressorische Wirkung zu beobachten (Abb. 8). Zwar stieg die Atemfrequenz zu Beginn der Infusion meist noch geringfügig an, nahm dann aber ebenso wie die Luftströmung bis zum Ende der Infusion kontinuierlich ab. Nach Infusionsende wurden alle Tiere mäßig tachypnoisch, während die Luftströmung ihren Ausgangswert nicht mehr oder nur vorübergehend erreichte. Die Atmungsgrößen stellten sich demzufolge nach Infusionsende auf ähnliche Werte ein, wie nach einer intravenösen Infusion weit höherer Imipramindosen. Bei wiederholter Infusion in die A. vertebralis fiel der Blutdruck und etwas verzögert auch die Pulsfrequenz stärker ab als bei der ersten Infusion. Verstärkt wurde aber vor allem die Atemdepression, wobei die initiale Atemfrequenzsteigerung fehlte.

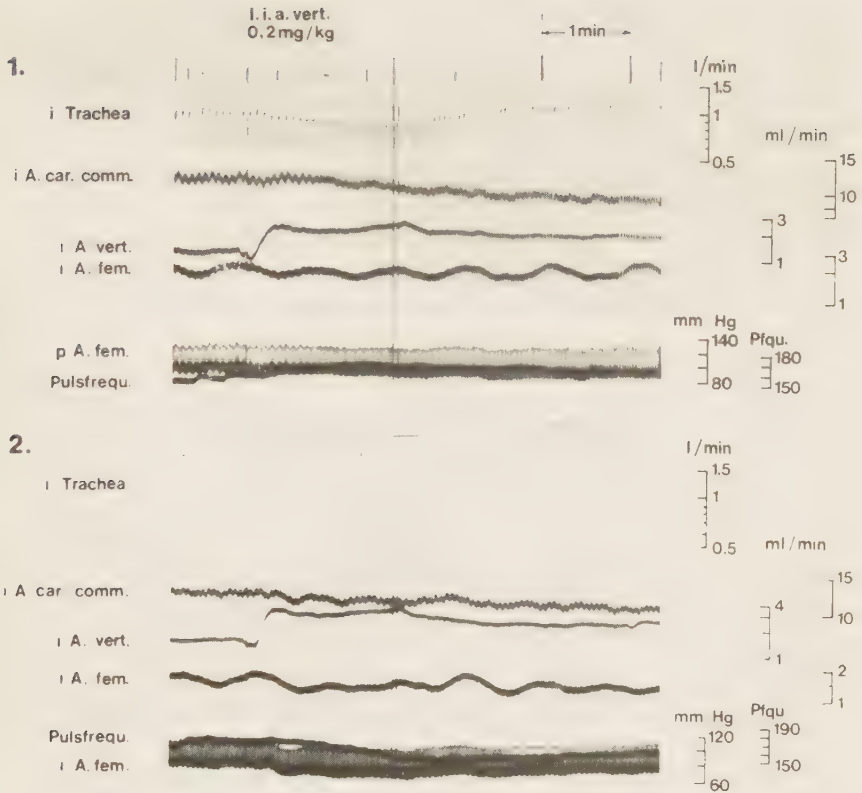


Abb. 8: Wiederholte Infusion von 0,2 mg Imipramin/kg in die Arteria vertebralis (I.i.a.vert.). 2,1 kg schwere, männliche Katze. Einfache Linie: Infusionsbeginn, Doppellinie: Infusionsende.

Erläuterungen s. Text.

II. Wirkungen des Imipramin auf die Reaktivität des Kreislaufs und der Atmung. 1. Nach intravenöser Imipramininfusion.

A. Noradrenalin

a) i.v. (1,5-3,5 $\mu\text{g/kg}$)

(11 Tiere)

Imipramin (2 mg/kg) verstärkte die Blutdruckwirkung des Noradrenalins. Dies betraf sowohl die maximale Blutdruckzunahme (P_{max}) als auch die Steilheit des Anstiegs (dp/dt). Bei fünf Tieren wurde die Wirkung des Noradrenalins auch verlängert.

Bei rascherem und höherem Blutdruckanstieg wurde bei sechs Tieren eine verstärkte Reflexbradycardie ausgelöst (Abb. 9). Bei den übrigen Tieren (5) war dagegen die Reflexbradycardie trotz verstärktem Blutdruckanstieg abgeschwächt und einmal sogar aufgehoben.

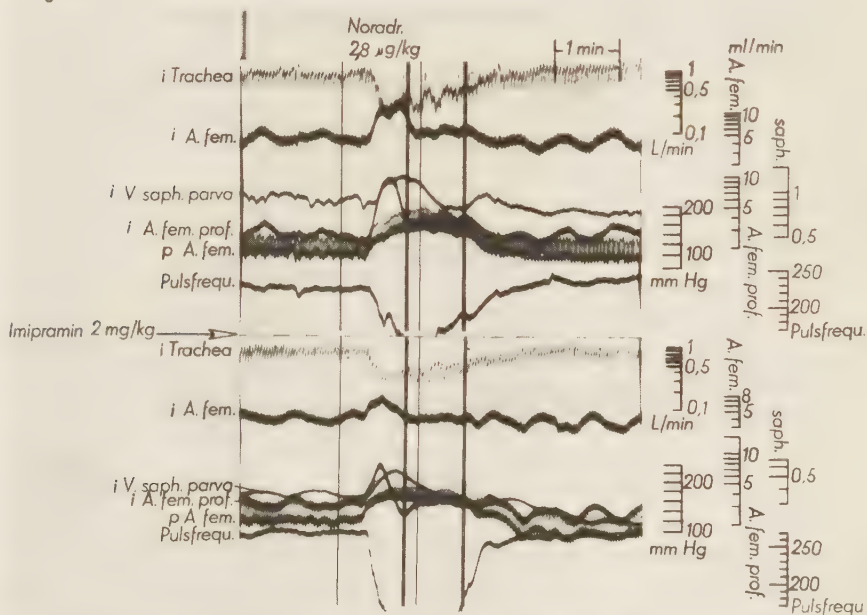


Abb. 9: Intravenöse Infusion von 2,1 μg Noradrenalin/kg vor und nach 2 mg Imipramin/kg i.v. 2,35 kg schwere Katze, σ . Infusionsdauer 1 Minute. 1. Einfache Linie: Infusionsbeginn. 1. Doppellinie: Infusionsende.

Die weiteren Markierungen bezeichnen die nachfolgende Infusion von physiologischer NaCl-Lösung zum Ausspülen der Hähne. Erläuterungen s. Text.

Die Dauerinfusion ließ erkennen, daß der Beginn der Hemmung der Reflexbradycardie in dem Bereich zwischen 1 und 3 mg Imipramin/kg liegt. Niedrige Dosen, z.T. weniger als 1 mg Imipramin/kg, steigerten oft den Reflèx, wenn auch nur gering

Die initiale Dilatation der Widerstandsgefäße der Extremität, die ihr Maximum noch vor dem Blutdruckmaximum erreichte, nahm nach 2 mg Imipramin/kg entweder wie in Abb. 9 ab oder blieb (Mehrzahl der Tiere) gleich stark. Die anschließende Gegenregulation (Drosselung der Strömung) setzte allerdings bei den meisten Tieren nach Imipramin stärker ein.

Die initiale Strömungszunahme beruhte auf einer Abnahme des Gefäßwiderstandes, die darauffolgende Abnahme der Blutströmung auf seiner Zunahme. Den Wert des peripheren Gefäßwiderstandes errechneten wir aus dem mittleren arteriellen Druck, dividiert durch die Strömung: p/i . Deutlicher als die Strömungsänderungen zeigten die Änderungen des Gefäßwiderstandes in den Widerstandsgefäßen der Extremität die Abnahme der initialen Dilatation und die Zunahme der sich daran anschließenden Konstriktion.

In den Widerstandsgefäßen des Darmes nahm im Gegensatz zu denen der Extremität die Strömung während der Infusion von Noradrenalin ab. Erst nach Infusionsende trat eine mäßige Mehrdurchblutung auf. Imipramin (2 mg/kg) verstärkte die vasokonstriktorischen Effekte des Noradrenalins auf die Darmdurchblutung, die Mehrdurchblutung nach Infusionsende schwächte es ab.

Der Blutdruckanstieg unter Noradrenalin löste reflektorisch eine Atemdepression aus. 2 mg Imipramin/kg steigerte diese bei 5 Tieren, verringerte sie jedoch bei 4 Tieren, trotz rascherem und höherem Blutdruckanstieg. Diese Atemdepression äußerte sich in einer Abnahme sowohl der Luftströmung als auch der Atemfrequenz. Für diesen Reflex galt hinsichtlich des Dosenbereichs, bei dem eine Verstärkung oder Hemmung zu beobachten war, dasselbe wie für die Reflexbradycardie.

Durch wiederholte Imipraminkurzinfusionen oder Dauerinfusio-

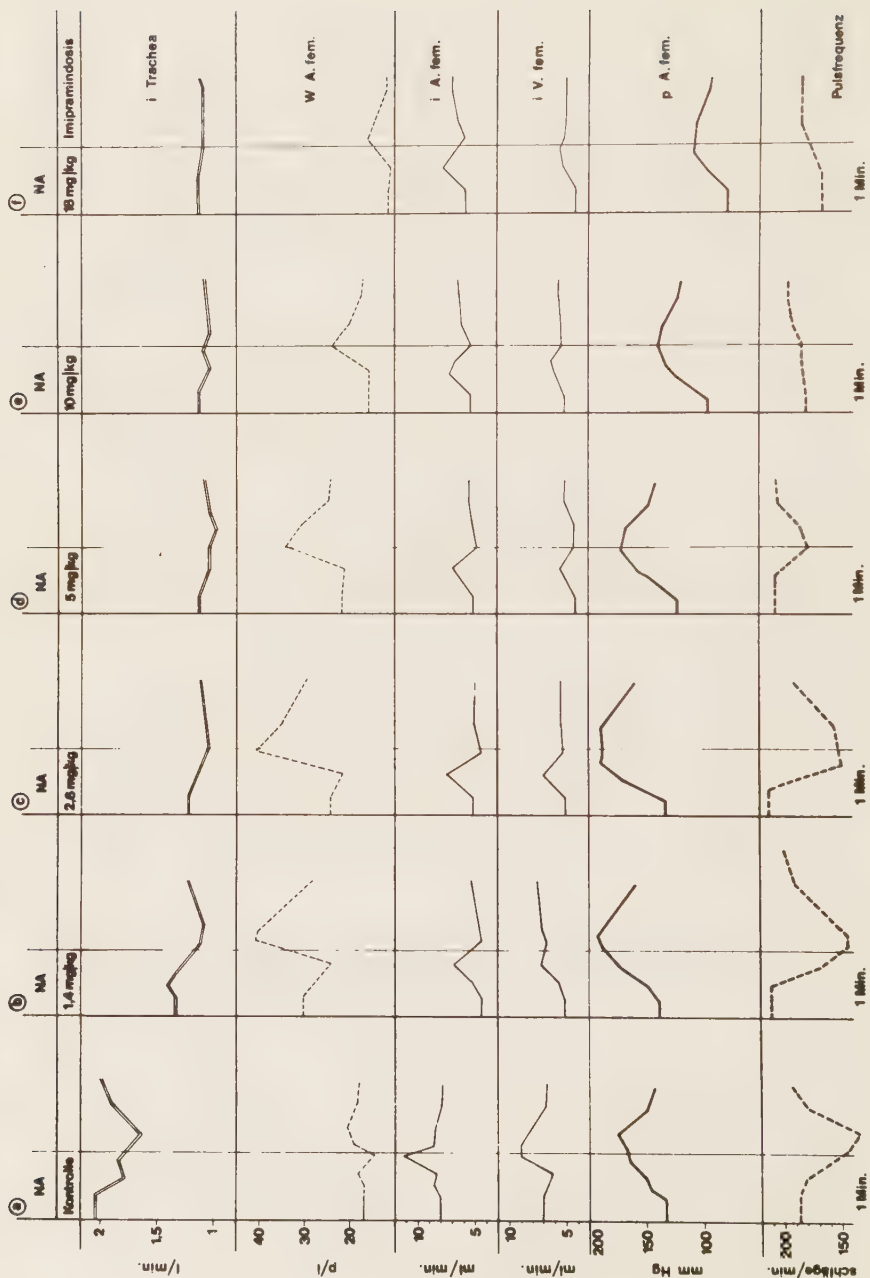


Abb. 10

nen wurde die Blutdruckwirkung ($p_{\max}$ u. dp/dt) des Noradrenalins jedoch nicht unbegrenzt gesteigert. Mit ca. 4 mg Imipramin/kg war das Maximum der Potenzierung erreicht. $P_{\max}$ und dp/dt waren aber noch bis zu einer Dosis von 10 mg Imipramin/kg größer als bei den Kontrollinfusionen von Noradrenalin (Abb. 10). Dafür hielt der Noradrenalin-bedingte Blutdruckanstieg nach mehr als 4 mg Imipramin/kg und erst recht nach mehr als 10 mg/kg bei allen Tieren länger an. Es konnte nach dem Infusionsende drei Minuten dauern, bis der Blutdruck auf den Ausgangswert gefallen war, bei den Kontrollinfusionen dagegen nur 30 bis 60 Sek. (Tab. 1) Bei einem Tier allerdings erhöhten 10 - 15 mg Imipramin/kg den Blutdruckanstieg des Noradrenalins erneut und sehr deutlich. Dies beruhte auf der nunmehr ungedämpften Wirkung des Noradrenalins auf das Herz. Denn die normalerweise reflektorisch ausgelöste Bradycardie wurde durch diese hohen Imipramindosen vollständig gehemmt. Statt dessen kam es zu einer erheblichen Tachycardie, die auch der völlig darniederliegende Kreislauf nicht gegenregulieren konnte: Der Ausgangswert des Blutdrucks war von 190/115 auf 55/20 mm Hg gesunken, ein Gefäßwiderstand kaum noch vorhanden, die Blutströmungen änderten sich nur mehr druckpassiv. Bei den anderen Tieren bewirkte die Hemmung der Reflexbradycardie und der Gefäßreaktionen durch hohe Imipramindosen nur ange-

Abb. 10: Wiederholte intravenöse Infusionen von 1,5 μ g Noradrenalin/kg während steigender Imipramindosen. Dauer der Noradrenalininfusion jeweils eine Minute. 3,3 kg schwere Katze, ♂. Die senkrechten Linien markieren Infusionsende und -beginn. Beachte besonders die zunehmend gehemmte reflektorische Atemdepression, die die verstärkten Änderungen des Gefäßwiderstandes (W A.fem.) nach mittleren Imipramindosen bei insgesamt erhöhtem Gefäßwiderstand, schließlich die gesteigerte Reflexbradycardie bei niedrigeren, die abgeschwächte und schließlich aufgehobene bei höheren und hohen Imipramindosen. Nähere Erläuterungen s. Text.

STELTHEIT	dp / dt	0,8	0,8	1,7	1,3	1,3	0,9
HÖHE	P _{max} (mm Hg)	174	190	186	164	128	97
	Δp P _{max} - P _{AW} (mm Hg)	38	53	56	48	41	30
	%	28	38	44	41	47	46
DAUER	t (sek)	100	135	165	165	210	240
IMIPRAMIN	mg / kg	0	1,4	2,6	5	10	18
INFUSION		(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)

Tab. 1: Steilheit, Höhe und Dauer des Noradrenalin-bedingten Blutdruckanstiegs unter steigenden Imipramindosen. Dasselbe Tier wie bei Abb. 10. p = mittlerer arterieller Druck (in der A. femoralis); P_{max} = maximaler Blutdruckanstieg; P_{AW} = Ausgangswert des Blutdrucks zum Infusionsbeginn.

deutet eine neuerliche Blutdrucksteigerung.

Hervorgehoben sei nochmals, daß neben der kontinuierlichen Abnahme der initialen neurogenen Dilatation der Widerstandsgefäße der Extremitäten bei zunehmenden Imipramindosen auch die sich daran anschließende Konstriktion, die bis zu 5 mg/kg Imipramin gesteigert war, durch höhere Imipramingaben abgeschwächt bzw. aufgehoben wurde. Für die kapazitiven Gefäße der Extremität galt in Bezug auf die Strömung das gleiche.

Außerdem hinkten nach hohen Imipramindosen als Ausdruck des stark verminderten Gefäßwiderstandes und damit eines großen peripheren Gefäßbettes die Strömungsmaxima der kapazitiven Extremitätengefäße denen der Widerstandsgefäße bis zu 10

Sek. nach, während sie bei den Noradrenalin-Kontrollinfusionen fast gleichzeitig auftraten. Diese Verzögerung war Noradrenalin unspezifisch und konnte auch bei den anderen Testpharmaka beobachtet werden.

b) i.a. (0,05 bis 0,15 µg/kg)

Noradrenalininjektionen in die Arteria femoralis

riefen zunächst eine geringe Dilatation hervor.

Darauf folgte eine starke Konstriktion bis die Strömung nach Infusionsende häufig nochmals dilatatorisch überschießend den Ausgangswert erreichte. Die dilatatorischen Effekte des i.a. gegebenen Noradrenalins wurden schon durch 2 mg Imipramin/kg abgeschwächt oder aufgehoben. Die konstriktorischen Effekte wurden dagegen erst durch hohe Dosen Imipramin (10 - 15 mg/kg) gehemmt.

B. Adrenalin

a) i.v. (1,5 bis 3,5 $\mu\text{g/kg}$)

(8 Tiere)

Adrenalin erhöhte den Blutdruck schwächer als Noradrenalin. Zudem setzte der Anstieg verzögert, manchmal nach einem geringen Blutdruckabfall ein, obwohl die Gefäßreaktionen unabhängig davon nach der bei intravenösen Infusionen üblichen Latenzzeit von ca. 15 Sek. einsetzten. Wegen des niedrigeren und flacheren Blutdruckanstiegs fehlte bei den meisten Tieren eine Reflexbradycardie oder Atemdepression. Außerdem sank im Gegensatz zu Noradrenalininfusionen die Strömung in den Widerstandsgefäßen der Extremität häufig zu Beginn der Reaktion kurzfristig ab, bevor sie dann wie unter Noradrenalin stark anstieg (Abb. 11).

Trotz dieser vom Noradrenalinschema etwas abweichenden Adrenalinwirkungen, beeinflusste Imipramin die Adrenalinreaktion qualitativ gleichartig wie die Noradrenalinreaktion, insgesamt aber waren die Änderungen, vor allem die Potenzierungen, schwächer.

In mittleren Dosen (1 bis 4 mg/kg) verstärkte es die blutdrucksteigernden Wirkungen des Adrenalins. Die Verstärkung erreichte ihr Maximum nach durchschnittlich 2 mg Imipramin/kg. Höhere Dosen (über 5 bis 6 mg Imipramin/kg) ließen dann den Blutdruck höchstens bis zu Kontrollwerten ansteigen. Dafür war die Dauer des Blutdruckanstiegs wieder verlängert. Die initiale Blutdrucksenkung des Adrenalins wurde durch niedrigere Imipramindosen (1 bis 2 mg/kg) zunächst abgeschwächt, etwas höhere Dosen (4 bis 8 mg/kg Imipramin) verstärkten sie aber wieder mäßig.

Bei drei Katzen kam es allerdings zu einer Art Umkehr der Adrenalinblutdruckwirkung. Schon 2 mg Imipramin/kg hoben den Adrenalin-bedingten Blutdruckanstieg vollständig auf. Stattdessen fiel der Blutdruck während der Adrenalininfusion gering und nach dem Infusionsende stark ab. Eine Minute nach Infusionsende war das Maximum dieses Abfalls erreicht. Eine weitere Imipramininfusion verstärkte diesen paradoxen Effekt noch.

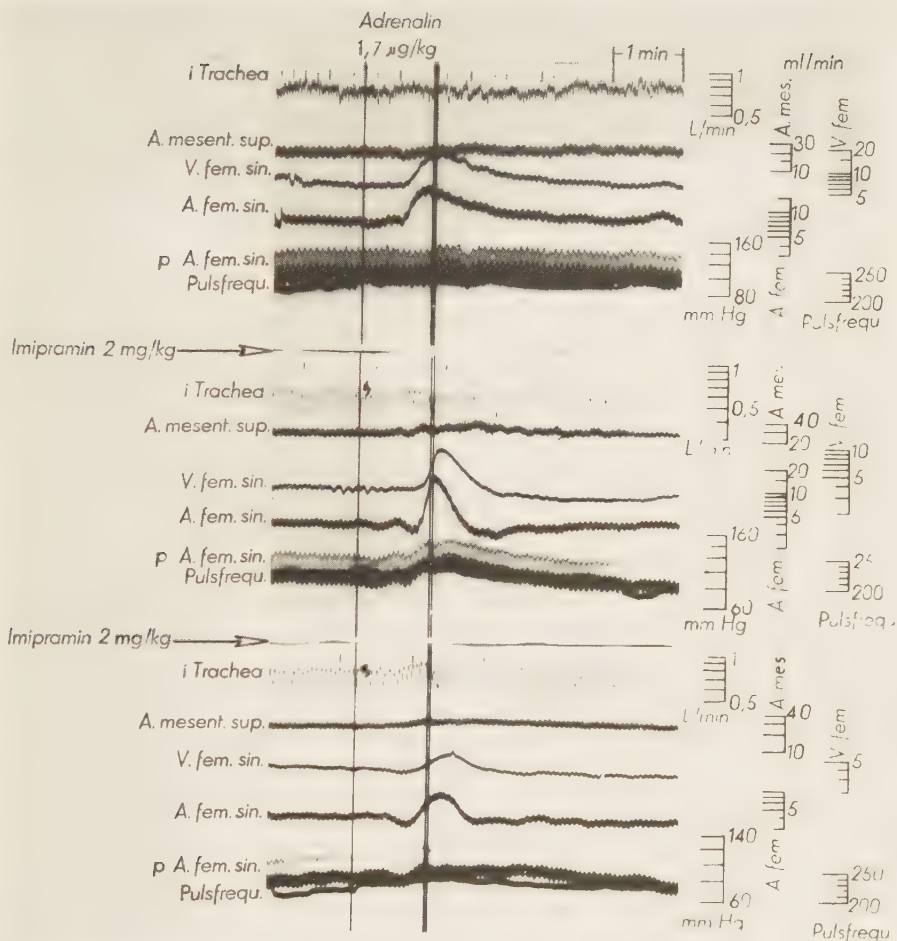


Abb. 11: Intravenöse Infusion von 1,7 µg Adrenalin/kg vor und nach wiederholten intravenösen Imipramininfusionen. 2,9 kg schwere Katze, ♀. Infusionsdauer 1 Minute. Einfache Linie: Infusionsbeginn. Doppellinie: Infusionsende.

Auch bei zwei anderen Katzen, bei denen zwar der Blutdruckanstieg erhalten war, kam es zu einem derartigen abschließenden Blutdruckabfall nach Gabe von Imipramin. Soweit eine Reflexbradycardie vorkam (bei 4 Tieren), wurde sie

schon durch 1 bzw. 2 mg Imipramin/kg gehemmt und nach 3 bis 4 mg Imipramin/kg unterdrückt, obgleich der Blutdruckanstieg unter Adrenalin bei diesen Tieren ebenso stark oder noch stärker erhöht war.

Fehlte die Reflexbradycardie, trat eine mäßige Tachycardie unter Adrenalin auf. 2 mg Imipramin/kg verstärkten diese gering, höhere Imipramindosen verminderten sie wieder leicht. Der oben beschriebene paradoxe Blutdruckabfall bei einigen Tieren war dagegen stets mit einer deutlichen Abnahme der Pulsfrequenz verbunden.

Imipramin verstärkte die konstriktorischen Effekte des intravenös applizierten Adrenalin in niedrigeren (um 2 mg/kg) und hemmte sie in höheren Dosen (über 4 mg/kg), während es seine dilatatorischen Effekte schon in niedrigeren Dosen hemmte. Dies galt für die Durchblutung der Gesamtextremität, die Haut- und Muskeldurchblutung und auch für die Kopfdurchblutung. Dabei war die Abnahme der Dilatation- wie bei Noradrenalin- mehr an der Widerstandsänderung als an der Strömungsänderung abzulesen. Gesondert sei wieder auf die Darmdurchblutung hingewiesen, die sich auch unter Adrenalin anders verhielt als die übrigen Gefäßgebiete; denn in den Widerstandsgefäßen des Darmes nahm die Strömung während der Adrenalininfusion bzw. während der Dilatation anderer Gefäße ab. Eine 1 bis 2 Minuten dauernde Mehrdurchblutung trat erst nach Infusionsende auf, als sich die anderen Gefäße verengten. Schon 1 bis 2 mg Imipramin/kg hemmten die Verminderung der Darmdurchblutung, die folgende Mehrdurchblutung wurde aber bis zu Dosen von 5 mg Imipramin/kg verstärkt und erst durch höhere Imipraminmengen (6 mg/kg) verringert.

Die gleichen Mengen Imipramin, die die Reflexbradycardie unterdrücken konnten, hemmten auch eine etwa vorhandene Atemdepression. Viel häufiger jedoch erzeugte Adrenalin, allerdings oft erst nach Infusionsende, eine Hyperventilation. Auch sie wurde von Imipramin beeinflusst und zwar in der nun schon fast schematischen Art: niedrige Dosen verstärkten, höhere verminderten wieder zunehmend. Die Verstärkung war dabei bei den Katzen mit "paradoxem" Blutdruckabfall am

deutlichsten.

b) i.a. (0,05 bis 0,15 $\mu\text{g/kg}$)

(3 Tiere)

Bei intraarterieller Infusion waren die vasodilatatorischen Effekte des Adrenalin wesentlich stärker ausgeprägt als bei Noradrenalin. Intravenös injiziertes Imipramin veränderte jedoch die Reaktion der Widerstandsgefäße der Extremität auf Adrenalin in gleicher Weise wie die auf Noradrenalin.

C. Histamin

a) i.v. (1,5 bis 3,5 $\mu\text{g/kg}$)

(8 Tiere)

Imipramin hemmte zwar schon in niedrigen Dosen alle Kreislauf- und Atmungswirkungen des Histamins, vermochte sie aber auch in sehr hohen Dosen nicht vollständig zu unterdrücken (Abb. 12).

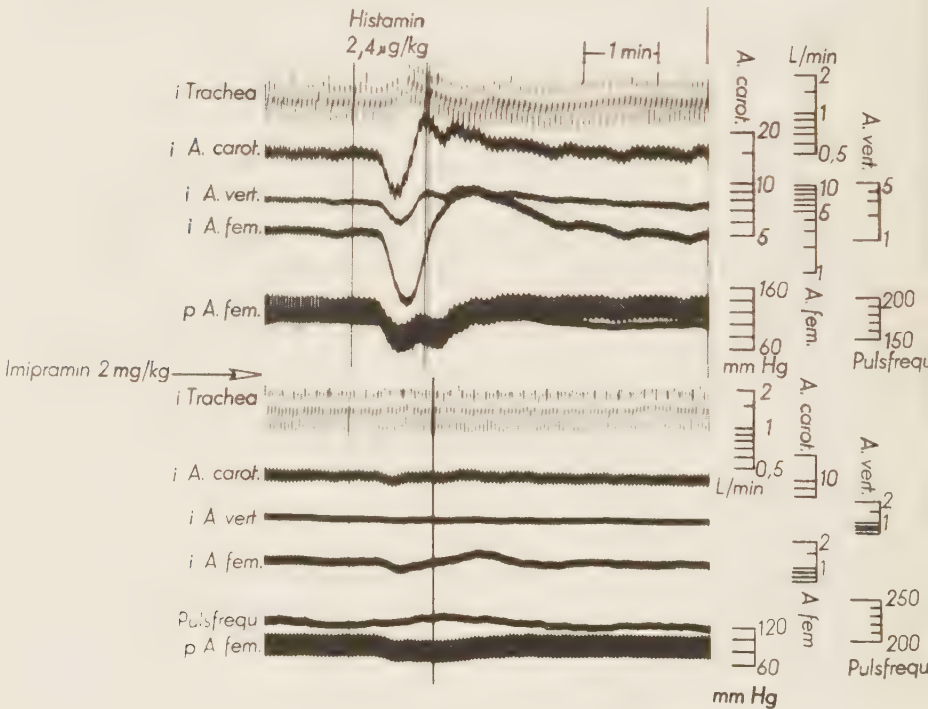


Abb. 12: Intravenöse Infusion von 2,4 μg Histamin/kg vor und nach 2 mg Imipramin/kg i.v. 2,1 kg schwere Katze, ♂. Infusionsdauer 1 Minute. Einfache Linie: Infusionsbeginn. Doppellinie: Infusionsende. Erläuterungen s. Text.

Nach 2 mg Imipramin/kg war z.B. der Blutdruckabfall um über 50 % verringert. Damit war die maximal mögliche Hemmung der

Histaminwirkung weitgehend erreicht, denn höhere Imipramin-dosen (6 bis 8 mg/kg) wirkten kaum stärker. Selbst nach 18 mg/kg senkte Histamin noch den Blutdruck, obgleich er bereits durch Imipramin sehr stark erniedrigt war.

Der Blutdruckabfall unter Histamin löste gewöhnlich eine Hyperventilation mit Tachypnoe aus. Nach Imipramin (2 mg/kg) war diese vermutlich wegen abgeschwächter Blutdruckwirkung völlig aufgehoben. Stattdessen sank bei einem Teil der Tiere die Luftströmung für die Dauer der Infusion. 4 und 6 mg Imipramin/kg löschten auch diesen Effekt.

b) i.a. (0,05 bis 0,15 μ g/kg)

(3 Tiere)

Auch die Dilatation der Widerstandsgefäße der Extremität nach intraarterieller Applikation von Histamin wurde von intravenös gegebenem Imipramin abgeschwächt. Aber selbst nach höheren Imipramindosen war die Histamin-Dilatation noch zu durchschnittlich 50 % erhalten.

D. Acetylcholin

- a) i.v. (1,5 bis 3,5 $\mu\text{g/kg}$)
(10 Tiere)

Wie die Abb. 13 und 14 zeigen, fiel der Blutdruck durch Acetylcholin zunächst steil ab, stieg danach kurzfristig wieder an und erreichte gegen Infusionsende bzw. 20 Sek. danach ein zweites Minimum. 1 Minute nach Infusionsende stellte er sich schließlich wieder auf den Ausgangswert ein. Die Pulsfrequenz stieg mit dem Abfall und fiel mit dem Anstieg des Blutdruckes. Insgesamt zeigte sie aber kein einheitliches Verhalten. Die Blutströmungen in den Widerstandsgefäßen der Extremität sanken wie der Blutdruck biphasisch.

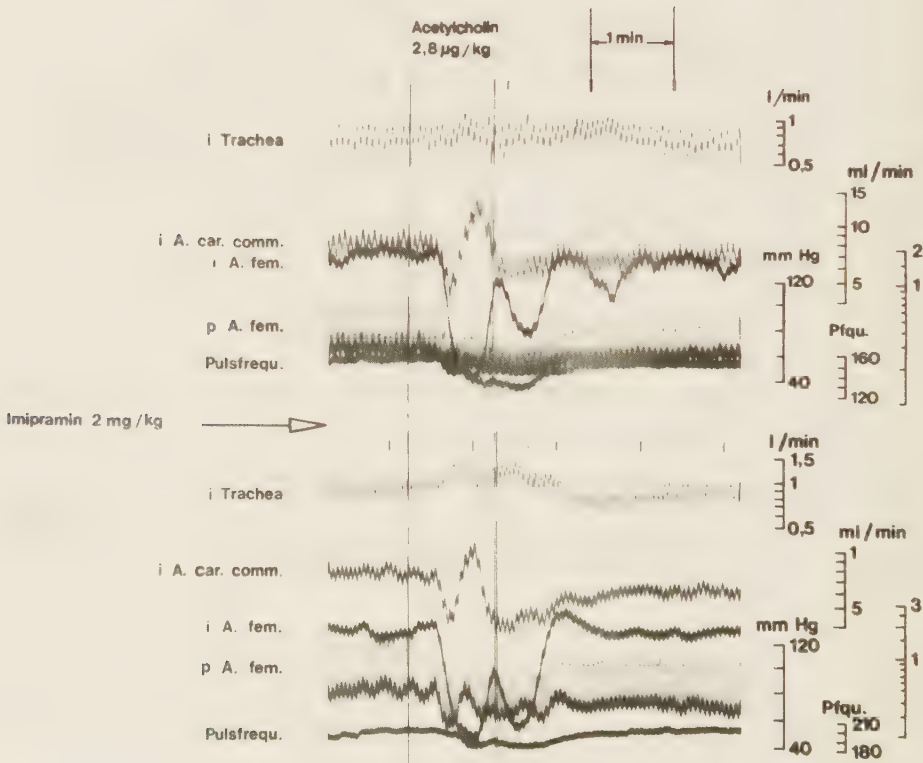


Abb. 13: Intravenöse Infusion von 2,8 μg Acetylcholin/kg vor und nach 2 mg Imipramin/kg i.v. 1,8 kg schwere Katze, ♀. Infusionsdauer 1 Minute. Einfache Linie: Infusionsbeginn. Doppellinie: Infusionsende. Erläuterungen s. Text.

Nach raschem und steilem Abfall erreichten sie - entweder mit dem Blutdruck oder Sekunden nach ihm - ihr erstes Minimum. Dieses war meist stärker ausgeprägt als das gegen Infusionsende auftretende zweite Minimum. 30 bis 60 Sek. nach Infusionsende folgte eine geringe Dilatation der Gefäße. Bei der Kopfdurchblutung (A. carotis communis) war die initiale Abnahme der Strömung gewöhnlich nur angedeutet, sodaß in diesem Gefäßgebiet von Infusionsbeginn an dilatatorische Effekte vorherrschten. Die Widerstandsgefäße des Darmes dagegen dilatierten zum Infusionsende nur gering, sodaß bei ihnen vornehmlich konstriktorische Wirkungen imponierten.

Die Luftströmung stieg bei fast allen Tieren während des ersten Blutdruckabfalls kurzfristig rasch und stark an. Darauf sank sie unter ihren Ausgangswert, durchlief ihr Minimum zum Infusionsende, bevor sie innerhalb von 60 bis 90 Sek. auf den Ausgangswert kam.

Eine Imipramineinzelfusion bewirkte nun ebenso häufig eine Zu- oder Abnahme des ersten Blutdruckabfalls. Wurde dessen prozentualer Wert errechnet und mit der Kontrolle verglichen, ergab sich allerdings bei sieben von zehn Tieren ein stärkerer Abfall, denn 2 mg Imipramin/kg hatten den Ausgangswert des Blutdrucks häufig gesenkt (s. oben).

Bei der Hälfte der Tiere ließ Imipramin (2 mg/kg) den Blutdruck außerdem steiler abfallen, während bei den anderen dp/dt gleich blieb. Die Dauerinfusion zeigte, daß der initiale Blutdruckabfall zwischen 1 und 2 mg Imipramin/kg am stärksten war und ihn 2 mg Imipramin/kg häufig schon wieder minderten (Abb. 14). Aber erst höhere Imipramindosen (6 bzw. 10 mg pro kg) hemmten ihn deutlich.

Die Zwischenmaxima des Blutdruckes waren bei der Hälfte der Tiere höher als vor 2 mg Imipramin/kg; bei den anderen Tieren blieben sie unvermindert hoch. Bei acht Katzen erfolgte der Wiederanstieg des Blutdrucks zum Ausgangswert rascher sowie meist überschießend. Auch diese als Gegenregulation aufzufassenden Effekte wurden durch hohe Imipramindosen vermindert. Der Blutdruck stieg langsamer und nicht mehr überschießend zum Ausgangswert.

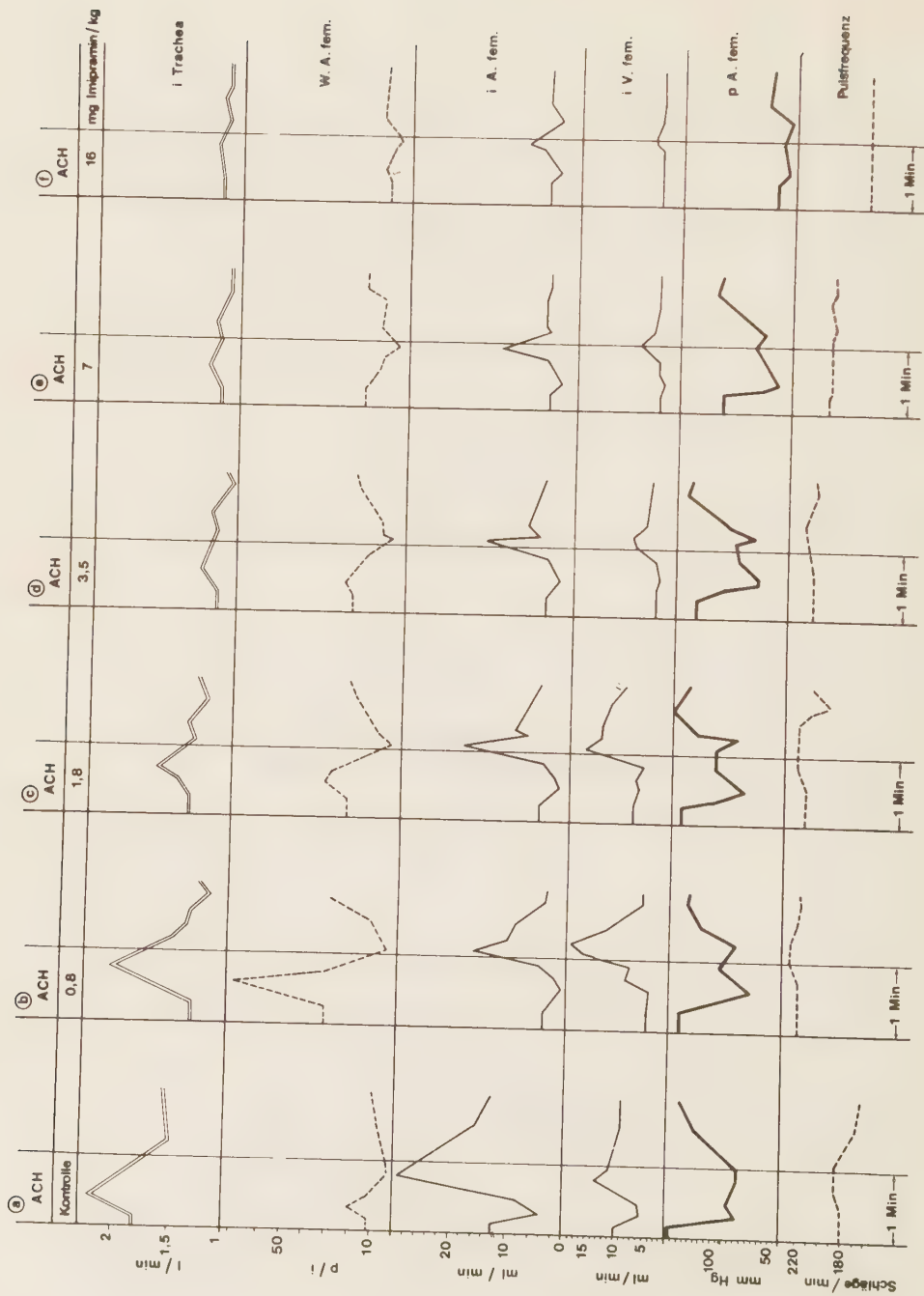


Abb. 14

Abb. 14: Wiederholte intravenöse Infusionen von 1,5 μg Acetylcholin/kg während steigender Imipramindosen. 3,3 kg schwere Katze, ♂. Dauer der Acetylcholininfusion jeweils eine Minute. Die senkrechten Linien markieren Infusionsbeginn und -ende.

Beachte besonders die veränderte Blutdruckreaktion. Der Pulsfrequenzabfall bei Infusion c 40 Sekunden nach Infusionsende stellt lediglich eine reflektorische Antwort auf den überschießenden Blutdruckwiederanstieg dar. Bei insgesamt erhöhtem Gefäßwiderstand unter niedrigeren bis mittleren Imipramindosen waren auch die Widerstandsänderungen zunächst größer (Infusion b), sie nahmen aber unter steigenden Dosen rasch ab.

Nähere Erläuterungen s. Text.

Niedrigere Imipramindosen (2 mg/kg) steigerten mehr die tachycarden Effekte des Acetylcholins und hemmten seine bradycarden. Nach hohen Imipramindosen (über 6 mg/kg) reagierte die Pulsfrequenz kaum noch; sie wurde weder erheblich beschleunigt, noch verlangsamt.

Die Strömungen in den Widerstandsgefäßen der Extremität reagierten nach 2 mg Imipramin/kg durchschnittlich gleichstark wie vorher. Die entsprechenden Änderungen des Gefäßwiderstandes hatten allerdings bei 4 Tieren abgenommen. Deutlicher wurde die Abnahme besonders der initialen Konstriktion nach 4 bzw. 5 mg Imipramin/kg. 6 - 8 mg/kg verminderten auch die dilatatorischen Acetylcholineffekte erheblich.

Die Atmungseffekte des Acetylcholins wurden, abgesehen von einer Dämpfung nach höheren Imipramindosen (über 4 mg/kg) nicht nennenswert beeinflusst. Lediglich der initiale Anstieg der Luftströmung war unter niedrigeren Imipramindosen bei stärkerem und rascherem Blutdruckabfall ebenfalls verstärkt.

b) Acetylcholin i.a. (0,05 bis 0,15 $\mu\text{g/kg}$)

(4 Tiere)

Acetylcholin dilatierte bei intraarterieller Applikation die Widerstandsgefäße z.B. der Extremität. Der Strömungsabfall nach Infusionsende dauerte 1-2 Minuten. Aber schon

nach geringen Imipraminmengen fiel die Strömung als Ausdruck einer gesteigerten Gegenregulation fast abrupt und gelegentlich überschießend ab. Die Dilatation selbst wurde erst nach sehr hohen Imipramindosen (10 mg/kg) vermindert.

2. Kreislaufbelastungen nach Imipramininfusionen in die A. vertebralis (6 Tiere).

0,2 mg Imipramin/kg in die A. vertebralis injiziert, steigerte z.T. den Noradrenalin-Blutdruckeffekt. Eine weitere Imipramininfusion verminderte ihn dagegen bei allen Tieren. Die Reflexbradycardie wurde schon durch eine einmalige Imipramininfusion gehemmt oder unterdrückt, die Atemdepression abgeschwächt. Außerdem verringerten 0,2 mg Imipramin/kg die neurogene Dilatation sowie die folgende Konstriktion der Widerstandsgefäße der Extremität geringgradig, eine wiederholte Imipramininfusion in die A. vertebralis dagegen deutlich. Eine intravenöse Imipramingabe (2 mg/kg), die einer Applikation in die A. vertebralis folgte, wirkte nur auf den Noradrenalin-induzierten Blutdruckanstieg und auf die Konstriktion der Extremitätengefäße steigernd, auch wenn diese durch die Imipramininfusion in die A. vertebralis vermindert worden waren. Die anderen Noradrenalineffekte wurden nicht oder nur hemmend beeinflusst.

Imipramin in die A. vertebralis beeinflusste die Effekte des intravenös applizierten Adrenalin in ähnlicher Weise wie die des Noradrenalin. Dabei muß allerdings berücksichtigt werden, daß der Blutdruckanstieg niedriger war als bei Noradrenalin (s. oben). Zusätzlich wurde die initiale Blutdrucksenkung durch eine einmalige Imipramingabe in die A. vertebralis verringert oder aufgehoben.

Auf die Kreislauf- und Atmungswirkungen des Acetylcholins hatte eine einmalige Imipramininfusion in die A. vertebralis nur geringen Einfluß. So war der Blutdruckabfall und die initiale Konstriktion der Widerstandsgefäße der Extremität gleichgeblieben oder leicht verstärkt, die nach Infusionsende folgende Dilatation dagegen leicht gedämpft worden. Die Reaktion der Gefäße schien hauptsächlich etwas langsamer abzulaufen. Die Änderungen der Atmung wurden bestenfalls schwach gehemmt. Eine zweite Imipramininfusion in die A. vertebralis wirkte dagegen stärker.

Die Reaktion auf intravenös appliziertes Histamin wurde durch Imipramin in die Arteria vertebralis offensichtlich nur unspezifisch im Sinne eines leicht verzögerten Reaktionsablaufs verändert. Daneben konnten Konstriktion und Dilatation der Widerstandsgefäße minimal gehemmt sein. Nach Infusionsende bzw. nach der Hyperventilation setzte eine stärkere kompensatorische Atemdepression ein.

Carotissinusbelastung (CSB) (Abb. 15).

Die Druckbelastung des Carotissinus allein löste, wie jeder stärkere Blutdruckanstieg, reflektorisch eine Bradykardie und eine Atemdepression aus. Gegenüber dem Anstieg des Blutdrucks z.B. unter Noradrenalin hatte diese Versuchsanordnung den Vorteil, die Pressorezeptoren des Carotissinus wiederholt mit den gleichen Drucken belasten zu können. Der Einfluß unterschiedlich hoher Druckwerte auf die Reflexantwort war ausgeschaltet. Eine intravenöse Imipramininfusion verstärkte beide Reflexe oder beeinflusste sie nicht. Eine Imipramininfusion in die A. vertebralis schwächte die Reflexbradycardie ab, verstärkte aber häufig die Atemdrpession. Erst eine weitere Infusion in die A. vertebralis hemmte auch die Atemdepression. Gab man nun nach einer Imipramininfusion in die A. vertebralis 2 mg Imipramin/kg intravenös, wurden beide Reflexe verstärkt, auch wenn sie vorher gehemmt worden waren.

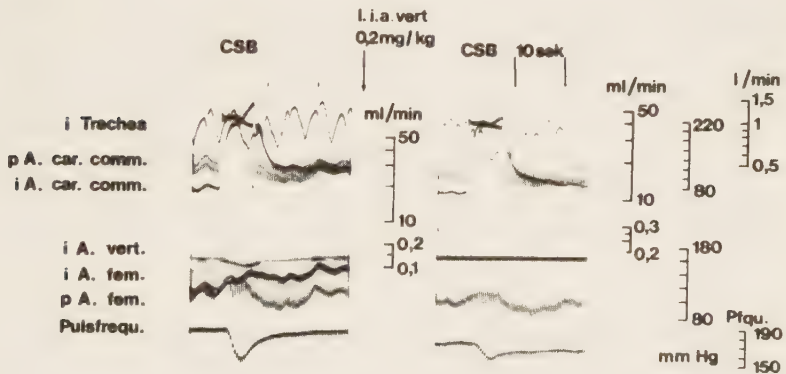


Abb. 15:

Carotissinusbelastung vor und nach Applikation von 0,2 mg Imipramin/kg in die A. vertebralis. 1,6 kg schwere Katze, ♂. Belastungsdruck 220 mm Hg. Die Reflexbradycardie nahm ab; die reflektorische Atemdepression wurde gesteigert.

Diskussion

I. Direkte Wirkungen von Imipramin

Die in früheren tierexperimentellen Arbeiten beschriebene akute Imipraminwirkung auf den Kreislauf (Domenjoz und Theobald, 1959; Schaeppi, 1960; Osborne und Sigg, 1960; Kaumann et al., 1962; Sigg et al., 1963; Loew, 1964) entsprachen den Reaktionen, die in der vorliegenden Arbeit zu Beginn einer Dauerinfusion oder während einer Imipramin-kurzinfusion beobachtet wurden. Mit den Dauerinfusionen konnten dagegen erstmals deutliche Dosiswirkungsbeziehungen aufgestellt werden (Abb. 4, 5). Die Werte der Dauerinfusion stimmen beim Kreislauf mit den im Anschluß an eine kurzdauernde Imipramininfusion sich einstellenden Werten überein.

Geringe Imipraminmengen erhöhten Blutdruck, Pulsfrequenz und Gefäßwiderstand, während die Substanz in höherer Dosis auf diese Parameter wie auch auf die Atmung senkend wirkte. Damit wurden zwei verschiedene Wirkungsmechanismen des Imipramin sichtbar. Durch die überdurchschnittlich hohe Affinität zu Gehirn und Herz (Häfliger, 1959; Herrmann und Pulver, 1960; Haydu, 1962) waren an sich zwei Schwerpunkte der Imipraminwirkung zu erwarten. Bestätigt wurde dies durch die unterschiedlichen Dosisbereiche, in denen die Minderung des Atemminutenvolumens oder die Blutdruck- und Pulsfrequenzsenkung einsetzte.

Die atemdepressorischen Eigenschaften des Imipramin wurden bisher in der Klinik und auch im Tierexperiment wenig beachtet. Dies mag in ihrer relativ guten Kompensation nach Einzelgaben begründet sein. So konnte Schütz (1960) bei der Ratte nach Gabe von Imipramin keine signifikante Änderung des Atemminutenvolumens feststellen. Allerdings führte er die ersten Messungen erst drei Minuten nach der intravenösen Injektion von Imipramin durch, einer Zeit, die bei Katzen nach einer einmaligen Gabe häufig

ausreichte, um die Luftströmung wieder auf Normalwerte ansteigen zu lassen. Die nach höheren Dosen Imipramin sowohl beim Menschen (Hollister, 1968) als auch bei Maus und Kaninchen (Domenjoz und Theobald, 1959) beschriebene Tachypnoe wies auf eine Beeinflussung der Atmung hin und wurde von den Autoren als Zeichen einer toxischen Wirkung gewertet. Die für die chemisch verwandten Phentiazine nachgewiesene Senkung des Atemminutenvolumens beim Menschen (Hollister, 1968; Mocetti und Lichtlen, 1971) dürfte demnach auch von den Thymoleptika erwartet werden. Wie die Infusionen von Imipramin in die A. vertebralis zeigten, wurde die Atmung zentral gehemmt. Dabei entsprach die in die A. vertebralis infundierte niedrige Imipramindosis in ihrer Wirkung auf den Hirnstamm mittleren und höheren Dosen nach intravenöser Applikation.

Durch seine Wirkung auf den Hirnstamm beeinflußt Imipramin den Kreislauf kaum direkt, sondern nur seine Reaktivität. Die direkte Wirkung auf den Kreislauf übte Imipramin vornehmlich durch Angriff am Herzen und lokal an den Gefäßen aus. Für die starke Imipraminwirkung am Herzen sprechen auch klinische Befunde, wonach es besonders bei älteren bzw. herzgeschädigten Patienten Rhythmusstörungen unterschiedlicher Art hervorrufen kann (Lunn und Kristiansen, 1960; Hippius, 1960; Mocetti und Lichtlen, 1971). Kaumann et al. (1962) beschrieben längerdauernde EKG-Veränderungen und Änderungen der Pulsfrequenz nach einer einmaligen Gabe von 3 mg Imipramin/kg i.v. bei Hunden. Es waren negativ inotrope und chronotrope Einflüsse.

Als weiterer Mechanismus der Blutdrucksenkung konnte mit der gewählten Versuchsanordnung die Abnahme des Gefäßwiderstandes bei gleichgebliebenen oder nur wenig abgefallenen Blutströmungen erfaßt werden. Diese Widerstandsabnahme könnte allerdings z. T. auch Folge des Blutdruckabfalls sein, um - im Sinne einer Sollwert-einstellung - eine weitgehend gleichstarke Organdurchblutung zu gewährleisten. Für eine vermehrte Blutfülle der gesamten Peripherie und der kapazitativen Gefäße nach hohen Imipramindosen und damit auch für eine verminderte Blutzufuhr zum linken Herzen sprach die Verzögerung der Strömungsänderungen zwischen arterieller und venöser Seite. Entsprechend zeigten die Versuche von Jaju et al. (1967) eine Verringerung des Gefäßtonus nach Applikation von Imipramin in den IV. Ventrikel. Die Autoren konnten aber nicht entscheiden, ob die von ihnen verwendeten Dosen nicht doch sehr hohen intravenösen Imipraminmengen

entsprächen. Auf jeden Fall läßt sich aus ihren Angaben eine zusätzliche direkte Wirkung des Imipramin auf das Vasomotorenzentrum ableiten.

Daneben ergab der Vergleich mit der Literatur, daß mittlere Dosen (2-5 mg/kg) bei der Katze dem in der Therapie verwendeten Bereich entsprechen, bei dem Hypotonie, selten Hypertonie und Tachykardie oder Bradycardie als Nebenwirkungen auftraten (Lunn und Kristiansen, 1960; Harrer et al., 1964; Pöldinger, 1964; Wagensommer, 1964; Hollister, 1968; Mocetti und Lichtlen, 1971).

II. Veränderungen der Reaktivität unter Imipramin

Noradrenalin

Die Potenzierung der Noradrenalinwirkung durch Imipramin war Blutdruck und Pulsfrequenz (Schaeppi, 1960 ; Osborne und Sigg, 1960; Kaumann et al., 1962 a, b; Loew, 1964) und an isolierten Organen wie Nickhaut, Herz und Milz (Gyermek und Possemato, 1960; Sigg et al., 1963; Thoenen et al., 1964; Gumulka und Kostowski, 1967) beschrieben worden. Die Ergebnisse dieser Arbeit stimmten mit den in der Literatur angegebenen Imipramindosen, bei denen der Noradrenalin-bedingte Blutdruckanstieg im Tierversuch verstärkt wurde, überein. Das Maximum der Potenzierung lag in "mittleren" Imipramindosen. Auch beim Menschen war diese Verstärkung des Blutdruckeffekts während der antidepressiven Behandlung mit Thymoleptika beobachtet worden (Harrer et al., 1964; Fischbach et al., 1966).

Die Hemmung des Noradrenalineffekts durch höhere Dosen war von Schaeppi (1960) erstmals erwähnt und als "scheinbar paradoxe Wirkung" des Imipramin von Haefely et al. (1964) ausführlich beschrieben worden. Werden, wie in der vorliegenden Arbeit, die Qualitäten des Blutdruckanstiegs aufgeschlüsselt in maximale Steigerung ($P_{\max}$), Steilheit des Anstiegs (dp/dt) und Dauer der Erhöhung, zeigte sich, daß zwar Höhe und Steilheit unter hohen Imipramindosen abgenommen hatten, die Dauer des Anstiegs aber zunehmend verlängert wurde. Die verlängerte Noradrenalinwirkung wies daraufhin, daß der geringere Blutdruckeffekt nicht durch beschleunigten Abbau, sondern durch Hemmung der Aufnahme des Noradrenalin in das Gewebe, entsprechend den Befunden von Axelrod et al. (1961, 1962), bei gleichzeitiger Blockierung seiner Rezeptorwirkung entstand. Damit fügen sich diese Ergebnisse in die inzwischen entwickelten Vorstellungen über den Wirkmechanismus des Imipramin an der peripheren adrenergen Synapse ein. Freigesetztes Noradrenalin wird schon von niedrigen Imipramindosen durch Angriff an der Zellmembran an der Rückdiffusion aus dem synaptischen Spalt gehindert (Pletscher, 1964; Haefely et al., 1964; Matussek, 1964; Axelrod, 1964; Carlson, 1965). Die Effektivität eines derartigen Mechanismus kann daran ermesselt werden, daß 95 % des freigesetzten Noradrenalin durch Rückdiffusion in das Nervenende bzw.

in die Speichergranula inaktiviert werden (Hürlimann et al., 1964). Noradrenalin wirkt dadurch länger am Rezeptor. Der enzymatische Noradrenalinabbau wird vom Imipramin nicht beeinflusst (Gyermek und Possemato, 1960; Exer und Pulver, 1961; Axelrod et al., 1961; Hertting et al., 1961), und seine Diffusion in das Blut wird nur unspezifisch erhöht. Höhere Imipramindosen hemmen auch die Reaktion des Noradrenalin mit den Rezeptoren und vermindern so den Reizerfolg (Hürlimann et al., 1964; Haefely et al., 1964).

Als weiterer direkter Noradrenalineffekt wurde die Reaktion der Gefäße durch intraarterielle Infusionen geprüft. Mittlere und höhere Imipramindosen verstärkten und verlängerten die Konstriktion. Nur die dilatatorischen Effekte des Noradrenalin (β -Wirkung) wurden in diesem Dosenbereich gehemmt. Erst nach sehr hohen Imipramindosen nahm auch die Konstriktion ab, was wohl auf die vergleichsweise hohe Noradrenalin-dosis zurückzuführen ist. Auch die Abnahme der Strömung in den Widerstandsgefäßen der Extremität zum Ende einer intravenösen Noradrenalininfusion erfolgte zum größten Teil durch direkten Angriff am Gefäß und war nur z.T. Ausdruck einer nervös gesteuerten Gegenregulation (Remien, 1968). Der Dosisbereich der Verstärkung entsprach dem der anderen direkten Noradrenalineffekte. Der Anteil der direkten lokalen Gefäßwirkung bei intravenöser Noradrenalin-gabe konnte in dieser Versuchsreihe durch Imipramininfusion in die A. vertebralis und nachfolgender intravenöser Imipramin-gabe erfaßt werden. Die selektive Anreicherung von Imipramin im Hirnstamm verringerte den Noradrenalin-bedingten Blutdruckanstieg und die Strömungsabnahme gering - vermutlich durch eine "Sedierung" des Vasomotorenzentrums. Danach konnte intravenös appliziertes Imipramin nurmehr durch einen Angriff am Herzen und an den Gefäßen selbst die Noradrenalin-wirkungen gesteigert haben.

Noradrenalin intravenös löste aber eine Reihe von vegetativen Reflexen aus, welche von mittleren Imipramindosen meist schon abgeschwächt wurden:

- 1) Die neurogenen Gefäßreaktionen zu Beginn der Infusion, ausgelöst durch Reizung von Chemorezeptoren im Bereich der Aorta descendens (Dörner, 1955; Mattes und Felix, 1968).
- 2) Die Reflexbradycardie und
- 3) die Atemdepression, beides vāgale Reflexe, ausgelöst durch den Blutdruckanstieg.

Nur die beiden letzten wurden von 1-2 mg Imipramin/kg regelmäßig gering verstärkt. Gegenüber den direkten Noradrenalinwirkungen war der Dosisbereich einer Verstärkung und Hemmung niedriger. Die Infusion des Imipramin in die A. vertebralis, die vor allem den Hirnstamm versorgt, (Crouch, 1969) bewies, daß diese Reflexe hauptsächlich zentral beeinflußt wurden. Dabei war unwahrscheinlich, daß Imipramin nur über einen einzigen Angriffspunkt im ZNS wirkte, da Imipramin auch die Wirkung von 5-Hydroxytryptamin steigert (Gyermek und Possemato, 1960; Kaumann et al., 1962 a; Sigg et al., 1963) und 5-Hydroxytryptamin gilt als Neurotransmitter des trophotropen Systems (Brodie and Shore, 1957). So fehlte bei der neurogenen Dilatation gewöhnlich eine Zunahme der Widerstandsänderung unter niedrigen Imipramindosen, d.h., Imipramin mußte an anderer Stelle und vermutlich auch in anderer Weise angegriffen haben. Inwieweit aber eine Einwirkung über den Neurotransmitter Noradrenalin auf das ergotrope System oder ein Einwirken über den Neurotransmitter 5-Hydroxytryptamin auf das trophotrope System eine Rolle spielte, blieb offen.

Adrenalin

Imipramin beeinflusste die Reaktionen auf eine Adrenalininfusion in ähnlicher Weise wie die Noradrenalineffekte. Allerdings wirkte Adrenalin weniger blutdrucksteigernd und löste deshalb auch seltener pressorische Reflexe aus. Dementsprechend potenzierte Imipramin die direkten Adrenalinwirkungen selten so stark wie die des Noradrenalins. Dies und die Tatsache, daß Adrenalin häufig den Blutdruck senkt (Konzett und Rothlin, 1950 und 1951), was Imipramin oftmals gering verstärkte, veranlaßten offensichtlich Osborne und Sigg (1960) seinerzeit einen Einfluß von Imipramin auf die Adrenalinreaktion zu verneinen. Zunächst

muß aber zwischen der initialen Senkung des Blutdrucks und der nach Infusionsende unterschieden werden. Die initiale Senkung scheint mehr Folge einer Wechselwirkung zwischen Blutdruck und Atmung zu sein, da die Tiere von Infusionsbeginn an kräftig hyperventilieren. Hyperventilation verursacht aber rein mechanisch eine Verminderung des venösen Zustroms zum rechten Herzen und Kapazitätsschwankungen der Lungengefäße, die den Blutdruck kurzfristig senken können (Keidel, 1970). Erst danach setzten sich die blutdrucksteigernden Adrenalineffekte durch. Erwartungsgemäß hoben mittlere Imipramindosen durch Potenzierung dieser Effekte die initiale Blutdrucksenkung auf. Nach Verminderung der pressorischen Adrenalinwirkung durch höhere Imipramindosen erschien diese Senkung wieder. Der bei einem Teil der Tiere paradoxe Blutdruckabfall nach Infusionsende unter Imipramin glich einer Adrenalinumkehr, wie sie α -Sympatholytika hervorrufen. Dabei änderte sich aber der Widerstand der Extremitätengefäße wie bei einer "normal" ablaufenden Adrenalinreaktion. Eine zusätzliche Dilatation dieser Gefäße war nicht zu beobachten. Der Blutdruckabfall mit der gleichzeitig auftretenden Bradykardie wies vielmehr auf eine Beeinflussung der Adrenalinwirkung am Herzen hin.

Die von den Catecholaminen ausgelöste und von den übrigen Gefäßen abweichende Reaktion der Widerstandsgefäße des Darmes erklärt sich vermutlich aus der anderen Verteilung der adrenergen Rezeptoren in diesem Gefäßgebiet. So überwiegen an den Darmgefäßen im Gegensatz etwa zu den Gefäßen der Extremität die β -Rezeptoren (Nickerson, 1963; Goodman und Gilman, 1970).

Histamin

Das Antihistaminikum Imipramin (Domenjoz und Theobald, 1959; Simpson und Kline, 1961) hemmte Kreislauf- und Atmungswirkungen des Histamin schon in relativ geringen Dosen, konnte sie aber selbst in höheren Dosen nicht vollständig aufheben. Imipramininfusionen in die A. vertebralis beeinflussten die Wirkung intravenös applizierten Histamins kaum und zeigten, daß Imipramin seine Antihistaminwirkung nur nach intravenöser Gabe durch Konkurrenz an peripheren Histamin-Rezeptoren entfalten kann. Die geringen Änderungen der Histaminwirkung (i.v.) nach Imipramininfusionen in die A. vertebralis dürften unspezifisch sein.

Acetylcholin

Osborne und Sigg (1960) beschrieben eine leichte Zunahme des Blutdruckabfalls nach Acetylcholin unter niedrigen Imipramindosen und erklärten sie mit einer sehr schwachen Hemmung der Serumcholinesterase durch Imipramin. Tatsächlich zeigten die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, daß nach 1-2 mg Imipramin/kg der Blutdruckabfall rascher und stärker erfolgte. Aber schon mittlere Imipramindosen unterdrückten den Effekt, vermutlich durch den zunehmenden Sympathicotonus. Die gesteigerten Zwischenmaxima und der überschießende Wiederanstieg des Blutdrucks zum Ausgangswert, sowie die beschleunigte Pulsfrequenz während des Blutdruckabfalls ließen sich nämlich als verstärkte Sympathicusvermittelte Gegenregulation auffassen. Sie erreichten analog den direkten Noradrenalin- und Adrenalineffekten ihre maximale Steigerung bei mittleren Imipramindosen. Entsprechend erfolgte auch der Abfall der Strömung in den Widerstandsgefäßen der Extremität nach einer intraarteriellen Acetylcholininfusion unter Imipramin sehr abrupt und gewöhnlich überschießend, sodaß der Acetylcholinbedingten Dilatation als Ausdruck des erhöhten Sympathotonus eine kurzfristige Konstriktion folgte.

Ein cholinolytischer Effekt des Imipramin auf die Blutdrucksenkung war aber erst nach Dosen über 6 bzw. 10 mg Imipramin/kg feststellbar. Auch Domenjoz und Theobald (1959), Osborne und Sigg (1960) und Pletscher (1964) hatten eine solche cholinolytische Wirkung hoher Imipramindosen erwähnt. Ob es sich jedoch um einen - direkt oder indirekt - gegen das Acetylcholin gerichteten Wirkmechanismus des Imipramin handelte, schien nach den eigenen Ergebnissen fraglich. Die Kreislaufreaktivität war durch weitgehende Lähmung vasomotorischer Gegenregulationen so stark vermindert, Blutdruck und peripherer Gefäßwiderstand insgesamt so sehr abgefallen, daß sich die verminderte Wirkung des Acetylcholins weit eher dadurch erklärte als durch einen spezifischen Mechanismus.

Die lokale Dilatation der Widerstandsgefäße der Extremität, durch

intraarterielle Gabe von Acetylcholin hervorgerufen, dürfte ebenso unspezifisch verringert worden sein. Denn die starke Abnahme des Gefäßwiderstandes unter hohen Imipramindosen besagte, daß die Widerstandsgefäße weit dilatiert waren. Die Fähigkeit der Gefäße sich auf einen gleichbleibenden dilatatorischen Reiz hin noch stärker zu erweitern, mußte zwangsläufig einmal abnehmen.

Die selektive Gabe von 0,2 und 0,4 mg Imipramin/kg in den Hirnstamm verstärkte die Acetylcholin-bedingte Blutdrucksenkung und die neurogene Konstriktion der Widerstandsgefäße sowie die bradykarden Effekte des Acetylcholin geringgradig. Diese Effekte wurden als ein Zeichen für die Umstimmung des Hirnstammes gewertet. Dabei überlagern sich ergotrope und trophotrope Effekte, wie der Vergleich mit der Noradrenalinbelastung zeigte. So wurde der Noradrenalin-Blutdruckeffekt nach 0,2 mg Imipramin/kg in die A. vertebralis gesteigert, aber gleichzeitig die neurogene Dilatation abgeschwächt. Auch die Reflexbradykardie und teilweise auch die Atemdepression wurden bereits durch eine erste Imipramininfusion vermindert. Eine weitere Imipramininfusion in die A. vertebralis hemmte dann geringgradig auch den Blutdruckanstieg. Nach 0,2 mg Imipramin/kg war also der Hirnstamm trotz abgeschwächter Reflexe insgesamt eher erregbarer geworden. Nach 0,4 mg/kg schien dagegen das trophotrope System zu überwiegen.

Inwieweit eine solche trophotrope Umstimmung des vegetativen Nervensystems klinisch bei der Behandlung der Depression, vielleicht sogar bei therapierefraktären Fällen, eine Rolle spielte, ist fraglich. Denn Imipramin wird relativ rasch zu dem stärker antidepressiv wirksamen Metaboliten Desmethylimipramin abgebaut (Brodie et al., 1961; Hermann et al., 1959; Hermann und Pulver, 1960; Crammer und Scott, 1966).

Desmethylimipramin verstärkt aber nur noch den Neurotransmitter Noradrenalin, nicht mehr 5-Hydroxytryptamin (Brodie et al., 1961; Matussek, 1964; Bickel, 1968). Aber abgesehen davon, ob das trophotrope System direkt beeinflusst wurde oder nicht, dürfte es falsch sein, im Dosisbereich der peripheren Noradrenalinpotenzierung unbedingt auch eine Stimulierung des ergotropen Systems zu erwarten, wie dies Harrer et al. (1964) vermuteten. Gerade diese Arbeit wies

wiederholt darauf hin, daß bei der Katze zugleich mit der Verstärkung der Noradrenalinwirkung in der Peripherie häufig vegetative Reflexe abgeschwächt waren und zentrale Regulationszentren, wie Atem- und Vasomotoren-Zentrum, in ihrer Aktivität gehemmt wurden. Da sich im Gehirn auch nach oraler oder parentaler Applikation wesentlich höhere Imipraminmengen anhäufen als in den meisten anderen Organen (Häfliger, 1959; Haydu et al., 1962), wäre eine Hemmung des Neurotransmitters Noradrenalin im Gegensatz zu den peripheren Noradrenalineffekten schon unter niedrigeren Imipramindosen denkbar. Die Dosierung der Thymoleptika könnte deshalb, wenn sie sich an der peripheren Noradrenalinwirkung orientiert, u.U. eher zu hoch als zu niedrig ausfallen.

Zusammenfassung

An Katzen in flacher Chloralosenarkose wurden direkte Wirkungen des Imipramin auf Blutdruck, Pulsfrequenz und Organdurchblutungen sowie auf die Atmung nach intravenöser und intraarterieller Applikation untersucht. Durch intravenöse Dauerinfusionen war eine akute von langanhaltenden Imipraminwirkungen abzutrennen. Letztere zeigten eine Dosisabhängigkeit: wenigstens 3 mg Imipramin/kg waren nötig, um den Blutdruck, die Pulsfrequenz und die Gefäßwiderstände der Widerstandsgefäße zu senken. Weniger (1-3 mg/kg) konnten insbesondere den Blutdruck und die Pulsfrequenz über den Ruhewert ansteigen lassen. Im Gegensatz zu den Kreislaufgrößen beeinflusste Imipramin die Atmung schon in Dosen von 1 mg/kg. Sowohl die Luftströmung in der Trachea als auch die Atemfrequenz wurden gesenkt. Mehr als 3 mg Imipramin/kg provozierten bei weiterhin erniedrigter Luftströmung eine Tachypnoe, die als Zeichen der Toxizität aufzufassen war. Kurzdauernde Einzelinfusionen wirkten demgegenüber insofern unterschiedlich, als die Effekte des Imipramin auf die Atmung nach Infusionsende gewöhnlich rasch kompensiert werden konnten. Durch eine Imipramininfusion in die Arteria vertebralis wurde die Atmung stärker beeinflusst als der Kreislauf.

Daneben wurde der Einfluß des Imipramins auf die Wirkung von Adrenalin, Noradrenalin, Acetylcholin, Histamin und auf den Carotissinusreflex untersucht. Imipramin beeinflusste die Wirkungen der vier Pharmaka und den Carotissinusreflex bereits in Dosen (0,5 - 2,0 mg/kg, i.v.), welche die verschiedenen Kreislaufgrößen in Ruhe (Blutdruck, Pulsfrequenz, Organdurchblutung) noch nicht änderten. Imipramin hemmte durch seine Antihistaminwirkung alle Kreislauffeffekte des Histamins (neurogene und lokale Effekte an den Widerstandsgefäßen,

Blutdrucksenkung). Demgegenüber wurden die Blutdruckwirkungen des Adrenalins und Noradrenalins und auch des Acetylcholins zunächst verstärkt (0,5 - 3 mg Imipramin i.v./kg) und durch höhere Dosen gehemmt. Acetylcholin senkte den Blutdruck auch dann stärker, wenn Imipramin nicht i.v., sondern in entsprechend niedriger Dosis in die A. vertebralis (zwischen Atlas und Epistropheus) infundiert worden war. Der Blutdruckanstieg durch die Catecholamine wurde hierbei nicht verstärkt, sondern eher abgeschwächt. Imipramin (i.v.) hemmte die neurogenen Effekte an den Widerstandsgefäßen (Dilatation durch die Catecholamine, Konstriktion durch ACh) nicht erst in hohen, sondern auch in niedrigen Dosen, die lokalen Wirkungen der Catecholamine erst in höheren Dosen (die β -Wirkung stärker als die α -Wirkung). Die durch den Noradrenalin-bedingten Blutdruckanstieg ausgelöste Reflexbradykardie und die Atemdepression wurden nach geringeren intravenösen Imipramingaben (1-2 mg/kg) verstärkt und nach höheren Dosen (um und über 2 mg/kg) wieder abgeschwächt.

2 mg Imipramin (i.v.)/kg verstärkten gewöhnlich die Reaktionen bei Erhöhung des Druckes in beiden Carotissinus, auch wenn diese durch vorherige Infusionen in die Arteria vertebralis gehemmt worden waren.

Die unterschiedlichen peripheren und zentralen Angriffspunkte des Imipramin wurden diskutiert. Außerdem wurde versucht, eine Beziehung zwischen den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit und klinisch experimentellen Beobachtungen herzustellen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Axelrod, J., L.G. Whitby und G. Hertting
Effect of Psychotropic Drugs on the Uptake of ^3H -Norepinephrine by Tissues
Science 133, 383-384 (1961)
2. Axelrod, J., G. Hertting und L. Potter
Effect of Drugs on the Uptake and Release of ^3H -Norepinephrine in the Rat Heart
Nature (London) 194, 297 (1962)
3. Axelrod, J.
The Uptake and Release of Catecholamines and the Effect of Drugs
In: Progress in Brain Research, Vol. 8: Biogenic Amines
H.E. Himwich und W.A. Himwich (Eds.)
Amsterdam - London - New York, Elsevier Publishing Company (1964)
4. Bickel, M.H.
Untersuchungen zur Biochemie und Pharmakologie der Thymoleptika
In: Fortschr. Arzneimittelforsch. 11, 121-225
Basel - Stuttgart, Birkhäuser (1968)
5. Brodie, B.B. und P.A. Shore
A Concept for a Role of Serotonin and Norepinephrine as Chemical Mediators in the Brain
Ann. NY Acad. Sci. 66, 631-642 (1957)
6. Brodie, B.B., M.H. Bickel und F. Sulser
Desmethyylimipramine, a New Type of Antidepressant Drug
Med. Exp. 5, 454-458 (1961)
7. Carlsson, A.
Physiological and Pharmacological Release of Monoamines in the Central Nervous System
In: Mechanisms of Release of Biogenic Amines
U.S. von Euler, S. Rosell und B. Uvnäs (Eds.)
Oxford, Pergamon Press (1965)
8. Crammer, J.L. und B. Scott
New Metabolites of Imipramine
Psychopharmacologia (Berlin) 8, 461-468 (1966)
9. Crouch, J.E.
Text-Atlas of Cat Anatomy
Philadelphia, Lea & Febiger (1969)
10. Dörner, J.
Zum Vorhandensein einer auf nervösem Wege hervorgerufenen Gefäßdilatation nach Adrenalin und Noradrenalin
Plueger Arch. 262, 265-271 (1956)

11. Domenjoz, R. und W. Theobald
Zur Pharmakologie des Tofranil^R (N-(3-Dimethylamino-propyl)-Iminodibenzyl-Hydrochlorid)
Arch.Int.Pharmacodyn 120, 450-489 (1959)
12. Exer, B. und R. Pulver^R
Über einige Stoffwechselwirkungen von Tofranil und seiner Metabolite
Helv. Chim. Acta 14, 30 (1960)
13. Felix, W.
Über den Einfluß des Carotissinus auf die Durchblutung der Extremität
Naunyn Schmiedeberg Arch.Pharm. 225, 152-153 (1958)
14. Felix, W.
Ein Eichgerät für Strömungsmeßverfahren
Z. Biol. 3, 376-378 (1960)
15. Felix, W.
Strömungsmessung mit Thermistoren
Naunyn Schmiedeberg Arch. Pharm. 244, 254-269 (1962)
16. Felix, W.
Frequenzmessung mit Thermistoren
Naunyn Schmiedeberg Arch. Pharm. 246, 484-485 (1964)
17. Felix, W. und P. Mattes
Zum Mechanismus der Blutdrucksenkung durch Histamin
Naunyn Schmiedeberg Arch. Pharm. 255, 453-466 (1966)
18. Fischbach, R., G. Harrer und H. Harrer
Verstärkung der Noradrenalin-Wirkung durch Psychopharmaka beim Menschen
Arzneimittelforschung 16, 263-265 (1966)
19. Glowinski, J.
Release of Monoamines in the Central Nervous System
In: New Aspects of Storage and Release Mechanisms of Catecholamines
H.J.Schümann und G. Kroneberg (Eds.)
Berlin - Heidelberg - New York, Springer Verlag (1970)
20. Goodman, L.S. und A. Gilman
The Pharmacological Basis of Therapeutics
London - Toronto, The Macmillan Company (1970)
21. Gumulka, W. und W. Kostowski
The Influence of Imipramine on Peripheral Action of Some Catecholamines
Arch. Int. Pharmacodyn 169, 342-347 (1967)
22. Gyermek, L. und C. Possemato
Potentiation of 5-Hydroxytryptamine by Imipramine
Med. Exp. 3, 225-229 (1960)

23. Haefely, W., A. Hürlimann und H. Thoenen
Scheinbar paradoxe Beeinflussung von peripheren
Noradrenalinwirkungen durch einige Thymoleptica
Helv. Physiol. Pharmacol. Acta 22, 15-33 (1964)
24. Häfliger, F.^R
Chemistry of Tofranil
Canad. Psychiat. Ass. J. 4, 69 - 74 (1959)
25. Harrer, G., H. Harrer und R. Fischbach
Die Beeinflussung pharmakologischer Kreislaufbelastungen
durch Antidepressiva
I. Noradrenalinbelastungen
Wien.Med. Wschr. 114, 717-726 (1964)
26. Haydu, G.G., A. Dhrymiotis und G.P.Quinn
Plasma Imipramine Level in Syndrome of Depression
Amer. J. Psychiat 119, 574 - 575 (1962)
27. Hermann, B., W. Schindler und R. Pulver
Papierchromatographischer Nachweis von Stoffwechsel-
produkten des Tofranil^R
Med. Exp. 1, 381-385 (1959)
28. Hermann, B. und R. Pulver
Der Stoffwechsel des Psychopharmakons Tofranil^R
Arch. Int. Pharmacodyn 126, 454-469 (1960)
29. Hertting, G., J. Axelrod und L.G. Whitby
Effect of Drugs on the Uptake and Metabolism of ³H-Nore-
pinephrine
J. Pharmacol. Exp. Ther. 134, 146-153 (1961)
30. Hippius, H.
Therapeutische unerwünschte Wirkungen der modernen
Psychopharmaka
I. Phenothiazinderivate und verwandte Verbindungen
Internist (Berlin) 1, 453-460 (1960)
31. Hollister, L.E.
Human Pharmacology of Antipsychotic and Antidepressant
Drugs
Ann.Rev. Pharmacol. 8, 491-516 (1968)
32. Holtz, P.
Pharmakologische Wirkungen der Brenzkatechinamine
Ergeb. Physiol. 58,
Berlin - Heidelberg - New York, Springer Verlag (1966)
33. Hürlimann, A., H. Thoenen und W. Haefely
Ein möglicher Wirkmechanismus antidepressiv wirkender
Substanzen:
Die Beeinflussung des adrenergen Übertragungssystems
Schweiz.Arch.Neurol.Neurochir.Psychiat. 94, 468-470 (1964)

34. Jaju, B.P., J.N. Sinha and R.C.Srimal
Inhibition of the Central Vasomotor Tone by Imipramine
Jap. J. Pharmacol. 17, 1-5 (1967)
35. Kaumann, A.J., J.D. Coussio und J.A. Izquierdo
Der Einfluß von Imipramin auf die Blutdruck- und EKG-
Wirkungen von Adrenalin, Noradrenalin, Hydroxytryptamin
und Hypertensin
Med. Exp. 6, 1-13 (1962)
36. Kaumann, A.J., J.D. Coussio und J.A. Izquierdo
Heart Rate Acceleration by Imipramine and by Noradre-
nalin after Imipramine; its Blockade by Dichlorisoprote-
renol (DCI)
Med. Exp. 6, 33-38 (1962)
37. Keidel, W.D. (Ed.)
Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie
Stuttgart, Georg Thieme Verlag (1970)
38. Konzett, H. und E. Rothlin
Erregende (excitatory) und hemmende (inhibitory)
Wirkungen der adrenergen Reizüberträgerstoffe
Wien Med. Wschr. 100, 57-62 (1950)
39. Konzett, H. und E. Rothlin
Some Observations on the Action of Noradrenalin upon
the Vessels and the Blood pressure
Arch.Int.Pharmacodyn. 85, 381-386 (1951)
40. Loew, D.
Untersuchungen über die aminopotenzierenden Wirkungen
von antidepressiv wirkenden Stoffen am Kaninchen
Med. Exp. 11, 333-351 (1964)
41. Lunn, V. und E.S. Kristiansen
Kardiale Komplikationen bei der Tofranil^R-Behandlung
Wien Med. Wschr. 110, 754-756 (1960)
42. Mattes, P. und W. Felix
Kreislaufwirkungen elektrischer Reizung der Aorta
descendens
Z. Kreislaufforsch. 57, 313-318 (1968)
43. Matussek, N.
Wirkungsmechanismus antidepressiver Pharmaka
Nervenarzt 35, 541-543 (1964)
44. Matussek, N.
Neurobiologie und Depression
Med. Mschr. 20, 109-112 (1966)

45. Mocetti, T. und P. Lichtlen
Herzveränderungen nach Phenothiazinen und Imipramin-
abkömmlingen
Dtsch.Med.Wschr. 96, 1089-1091 (1971)
46. Nickerson, M.
Adrenergic Receptor Mechanisms
In: Pharmacology of Cholinergic and Adrenergic Trans-
mission
G.B.Koelle, W.W. Douglas und A. Carlsson (Eds.)
Oxford, Pergamon Press (1963)
47. Osborne, M. und E.B. Sigg
Effects of Imipramine on the Peripheral Autonomic System
Arch.Int. Pharmacodyn. 129, 273-289 (1960)
48. Pletscher, A.
Biogene Amine und antidepressiver Effekt
Arzneimittelforschung 14, 479-482 (1964)
49. Pöldinger, W.
Die körperlichen und seelischen Begleiterscheinungen der
psychiatrischen Pharmakotherapie. Ihre Therapie und
Prophylaxe
Praxis 53, 1559-1564 (1964)
50. Remien, J.
Wirkung des Levorphanols auf Blutkreislauf und Atmung in
Ruhe und unter Belastung
Inaugural-Dissertation, München 1968
51. Rüther, E., M. Ackenheil und N. Matussek
Beitrag zum Noradrenalin- und Serotonin-Stoffwechsel im
Rattenhirn nach Stress-Zuständen
Arzneimittelforschung 16, 261-263 (1966)
52. Schaeppi, U.
Die Beeinflussung der Reizübertragung im peripheren
Sympathicus durch Tofranil^R
Helv. Physiol. Pharmacol. Acta 18, 545-562 (1960)
53. Schroeder, W.
Methodik der fortlaufenden Kreislaufanalyse am Hunde
I. Die fortlaufende Blutdruckmessung
Arch.Kreislaufforsch. 15, 24-32 (1949)
54. Schütz, E.
Zur Wirkung verschiedener psychotroper Pharmaka auf
Atmung und Blutdruck der Ratte
Arzneimittelforschung 10, 958-959 (1960)
55. Selbach, H.
Über die vegetative Dynamik in der psychiatrischen
Pharmakotherapie
Deutsch. Med. J. 12, 511-517 (1961)

56. Sigg, E.B., M. Osborne und B. Korol
Cardiovascular Effects of Imipramine
J. Pharmacol. Exp. Ther. 141, 237-243 (1963)
57. Sigg, E.B., L. Soffer und L. Gyermek
Influence of Imipramine and Related Psychoactive
Agents on the Effect of 5-Hydroxytryptamine and
Catecholamines on the Cat Nictitating Membrane
J. Pharmacol. Exp. Ther. 142, 13-20 (1963)
58. Simpson, G.M. und N.S. Kline
Histamine Wheal Formation and Mental Illness
J. Nerv. Ment. Dis. 133, 19-24 (1961)
59. Thoenen, H., A. Hürlimann und W. Haefely
Mode of Action of Imipramine and 5-(3'-Methylaminopropyl-
iden)-Dibenzo [a, e] Cyclohepta [1, 3, 5] Trien Hydro-
chloride (Ro 4-6011), a New Antidepressant Drug, on
Peripheral Adrenergic Mechanisms
J. Pharmacol. Exp. Ther. 144, 405-414 (1964)
60. Wagen Sommer, J.
Therapeutisch unerwünschte Wirkungen der Thymoleptika
Fortschr. Neurol. Psychiat. 32, 497-512 (1964)
61. Wilbrandt, W.
Die biologische Halbwertszeit von Medikamenten, ihre
Ermittlung und Bedeutung
Schweiz. Med.-Wschr. 94, 737-745 (1964)

Mein besonderer Dank gilt an dieser Stelle Herrn Professor Dr. med. W. Felix für die freundliche Überlassung des Themas und vor allem für seine Hilfsbereitschaft und Beratung bei der Abfassung der vorliegenden Arbeit.

Frau Steigerwald danke ich herzlich für ihre erfahrene Mit-hilfe bei der Durchführung der Versuche.

Lebenslauf

Am 4. März 1943 wurde ich als drittes Kind des Arztes Dr. med. Franz Spanel und dessen Ehefrau Erna Spanel, geb. Czirnich in Prag geboren. 1945 kam ich mit meiner Familie nach Bayern, 1946 in den Landkreis Dillingen a.d. Donau.

Von 1949 bis 1953 besuchte ich die Volksschule in Hausen und Fristingen bei Dillingen. 1953 trat ich in die Oberrealschule in Dillingen ein, wechselte 1959 an den neunklassigen Zweig nach Günzburg a.d. Donau und legte dort im Sommer 1962 meine Reifeprüfung ab.

Das Medizinstudium begann ich im WS 1962/63 an der Universität Erlangen. Dort schloß ich auch im April 1965 mit der ärztlichen Vorprüfung die vorklinischen Studien ab.

Das erste klinische Semester studierte ich an der Universität Köln, das zweite an der Universität Wien. Ab dem SS 1966 war ich an der Universität München eingeschrieben, wo ich im Dezember 1968 das medizinische Staatsexamen ablegte.

Nachdem ich zunächst im pharmakologischen Institut der Universität München, dann in der internistischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Wegscheid und schließlich an der chirurgischen Abteilung des Krankenhauses St. Josef in Regensburg als Medizinalassistent gearbeitet hatte, erhielt ich im Juli 1970 die Bestallung als Arzt. Darauf war ich erst assistierend, später vertretend in verschiedenen Allgemeinpraxen tätig. Seit April 1971 arbeite ich in der Abteilung für Pathologie I an der Universität Ulm.

